

STÖRUNG DER CO₂ -REAKTIVITÄT BEI SCHWERER SEPSIS UND IM SEPTISCHEN SCHOCK

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Melanie Podleska, geb. Albrecht
geboren am 27.08.1974 in Ravensburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. O. Witte, Jena
2. Prof. Dr. Reinhart, Jena
3. PD Dr. Diehl, Essen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06. Januar 2004

Inhalt

Abkürzungen	vi
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
2 Grundlagen	5
2.1 Pathogenese der Sepsis	5
2.2 Definition und Einteilung von SIRS und Sepsis	9
2.3 Scoring-Systeme	11
2.3.1 Der Multi Organ Dysfunktion Score (MOD-Score)	11
2.3.2 Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II-Score)	12
2.3.3 Die Glasgow Coma Scale (GCS)	14
2.4 Septische Enzephalopathie (SE)	15
2.4.1 Symptome und Diagnose	15
2.4.2 Ätiologie und Pathogenese	18
2.5 Physiologie der zerebralen Autoregulation und der CO ₂ -Reaktivität . .	22
2.6 Ziel der Arbeit	26
3 Patienten und Methoden	27
3.1 Patienten	27
3.2 Methode	29
3.2.1 Aufbau und Funktionsweise der verwendeten Geräte	30
a) Dopplersonographie	30
b) Nahinfrarotspektroskopie	32

c)	Kapnographie	35
d)	Nichtinvasive Blutdruckmessung (Portapres)	35
3.2.2	Ablauf einer Messung	36
3.2.3	Graphische Darstellungen der Meßdaten	40
a)	Graphik von Blutflußgeschwindigkeit und $EtCO_2$	40
b)	Graphik der Nahinfrarotspektroskopie-Parameter	41
c)	Graphik des Blutdruckverlaufs	42
3.2.4	Berechnung der CO_2 -Reaktivität und der Blutflußgeschwindigkeit $CBFV_{base}$ bei 5,33 kPa	42
3.2.5	Prinzip der Zweifachmessung	44
3.2.6	Statistik	45
4	Auswertung und Ergebnisse	46
4.1	Einleitung	46
4.2	Die Scores der Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock	47
4.3	Die Hämodynamik der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock	48
4.4	Die Zerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV)	48
4.5	Die CO_2 -Reaktivität	50
4.5.1	Die Normierte CO_2 -Reaktivität NCR in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD)	50
4.5.2	Die CO_2 -Reaktivität in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	54
4.6	Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und des endtidalen CO_2 ($EtCO_2$)	59
4.7	Korrelation zwischen transkranieller Dopplersonographie und Nahinfrarotspektroskopie	66
4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	68
5	Diskussion	70
5.1	Einleitung	70
5.2	Zerebrale Hämodynamik und CO_2 -Reaktivität unter septischen Bedingungen	70

5.3	Der mittlere arterielle Blutdruck und die CO ₂ -Reaktivität	75
5.4	Katecholamine und die CO ₂ -Reaktivität in der Sepsis	78
5.5	Die Stickstoffmonoxid-Synthetase (NOS)	79
5.6	Die septische Enzephalopathie	84
5.7	Therapie der Sepsis und der SE	86
5.8	Meßmethodik	91
5.9	Ausblick	95
Literaturverzeichnis		97
Lebenslauf		105
Ehrenwörtliche Erklärung		106
Danksagung		107

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score
CBF	zerebraler Blutfluß
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (engl.velocity = Geschw.)
COLD	engl.: computerized oxygen lung water determination
$CR-Hb$	CO ₂ -Reaktivität der Hb-Konzentrationsänderung
$CR-Hb_{diff}$	CO ₂ -Reaktivität von Hb_{diff}
$CR-HbO_2$	CO ₂ -Reaktivität der HbO ₂ -Konzentrationsänderung
$CR-Hb_{total}$	CO ₂ -Reaktivität von Hb_{total}
CT	Computertomographie
EEG	Elektroencephalogramm
$EtCO_2$	endtidaler CO ₂ -Druck
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
Hb_{diff}	Differenz von HbO_2 und Hb
Hb_{total}	Summe von HbO_2 und Hb
L-NAME	N-nitro-L-arginin-methyl-ester
L-NMMA	Inhibitor der NO-Synthetase
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
Max	Maximum
Med	Median
Min	Minimum
MOD Score	Multi Organ Dysfunktion Score
MRT	Magnetresonanztomographie

MW	Mittelwert
<i>NCR</i>	normierte CO ₂ -Reaktivität
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxyd
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthetase
<i>paCO₂</i>	Partialdruck des CO ₂
<i>paO₂</i>	Partialdruck des O ₂
pH	Potenz der Wasserstoffionenkonzentration
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SE	Septische Enzephalopathie
SIRS	engl.: systemic inflammatory response syndrom
TCD	transkranielle Dopplersonographie
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

In dieser Studie wurde an 19 Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock die CO_2 -Reaktivität der zerebralen Widerstandsgefäße untersucht. Die Patienten wurden dabei einem multimodalen Monitoring unterzogen, welches einen Kapnographen, einen Dopplersonographen (TCD), ein Nahinfrarotspektrometer (NIRS) und ein nichtinvasives Blutdruckmeßgerät einbezog. Gemessen wurde der Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie und die Oxygenierungsänderung des zerebralen Gewebes bei Erhöhung der endtidalen CO_2 -Konzentration in der Atemluft. Parallel dazu wurde der mittlere arterielle Blutdruck aufgezeichnet.

Es zeigte sich, daß bei den Patienten in schwerer Sepsis oder septischen Schock gegenüber einer Vergleichspopulation bzw. den in der Literatur veröffentlichten Normwerten eine signifikante Erniedrigung der CO_2 -Reaktivität vorlag. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine reversible Beeinträchtigung, da ein großer Teil der Sepsispatienten auch zu einem 2. Zeitpunkt außerhalb der schweren Sepsis oder septischem Schock gemessen werden konnte und hier wieder CO_2 -Reaktivitäten im Normbereich aufwies.

Der Blutdruck war bei den Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant erniedrigt, jedoch war dieser Unterschied relativ gering und dürfte bei intakter Autoregulation keinen Einfluß auf die CO_2 -Reaktivität haben. Unterstützt wird diese These durch die Tatsache, daß keine Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck zu Beginn der Messungen und den CO_2 -Reaktivitäten in der transkraniellen Dopplersonographie und in der Nahinfrarotspektroskopie vorliegt. Die relativ neue Methode der Nahinfrarotspektroskopie zeigt in Bezug auf die zerebrale Autoregulation deutlich vergleichbare Werte zu denen der transkraniellen Dopplersonographie, so daß von einer gleichwertigen Aussagekraft beider Methoden ausgegangen werden kann.

Die eingeschränkte CO_2 -Reaktivität bei schwerer Sepsis oder septischem Schock könnte einen wichtigen pathogenetischen Faktor der Septischen Enzephalopathie darstellen, welche sich u. a. zu Beginn der Sepsis durch Verschlechterung der Bewusstseinslage auszeichnet. Auch könnte eine beeinträchtigte CO_2 -Reaktivität eventuell ein Initialsymptom der Sepsis darstellen und so zu einer frühen Diagnosestellung der Sepsis bei besonders gefährdeten Patienten auf Intensivstationen führen. Dies würde durch regelmäßige Kontrollmessungen bei beispielsweise immungeschwächten Patienten ermöglicht und könnte über die frühere Diagnosestellung zu einem früheren Therapiebeginn und dadurch zu einer weitaus besseren Prognose der Sepsis führen. Im Verlauf einer Sepsis könnte die von uns vorgestellte Messung der zerebralen CO_2 -Reaktivität auch als Indikator für Mikrozirkulationsstörungen bei normwertigen systemischen Blutdruck und zentralen Venendruck dienen und so möglicherweise über eine Therapieoptimierung ebenfalls die sonst schlechte Prognose der schweren Sepsis oder septischen Schocks verbessern.

1 Einleitung

Die Sepsis ist ein häufiges Krankheitsbild, wobei vor allem Patienten der Intensivstationen betroffen sind. In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt die geschätzte Inzidenz zwischen 300.000 bis 700.000 Fällen pro Jahr [43]. Auf einer neurologischen Intensivstation sind die Patienten hauptsächlich durch die Daueranlage von Urinkathetern und die lange künstliche Beatmung gefährdet, eine lokale Infektion in Form eines Harnwegsinfektes oder einer Lungenentzündung zu entwickeln, die sich dann durch die Ausschwemmung der Erreger über die Blutbahn auf weitere Organe oder den ganzen Körper ausbreiten kann. Die Letalität der Sepsis ist hoch, liegt bei ungefähr 50 % und steigt bei zunehmender Anzahl der betroffenen Organe, die ihre Aufgabe nicht mehr ausreichend erfüllen können, auf bis zu 100 % [75, 15]. Trotz erheblichen Verbesserungen der Intensivmedizin auf den Gebieten der Überwachung und Therapie in den letzten Jahren konnte keine nennenswerte Verbesserung der Prognose bei diesem ernstesten Krankheitsbild erreicht werden.

Als Hauptursache der hohen Letalität bei der Sepsis gilt die Organdysfunktion, die je nach Ausprägungsgrad der Sepsis unterschiedlich viele Organe betreffen kann. Als wichtigster ursächlicher Faktor wird dabei eine verminderte bzw. veränderte Durchblutung der Organe angenommen. Auch das zentrale Nervensystem ist von den Folgen der Sepsis nicht ausgeschlossen. Mehrfach wurde bereits unter septischen Bedingungen eine deutliche Minderung des zerebralen Blutflusses beobachtet [15, 42]. Obwohl schon lange bekannt ist, daß es bei der Sepsis teilweise zu Bewußtseinsveränderungen und anderen neurologischen Störungen kommen kann, wurde erst in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit auf die genaue Erforschung der Symptomatik und Pathogenese dieser zentralnervösen Störungen bei Sepsis gelenkt. Dabei hat sich seit einiger Zeit der Begriff der „Septischen Enzephalopathie“ [88] etabliert, der diese spezielle Symptomatik

bei Sepsis umschreibt. Im Gehirn könnte eine Ursache der Dysfunktion bei Sepsis eine gestörte Durchblutung sein. In dieser Arbeit wurde der Aspekt der Reaktion der kleinen Widerstandsgefäße im Gehirn auf einen veränderten CO_2 -Gehalt im arteriellen Blut untersucht, d.h. wie die Widerstandsgefäße auf Änderungen des CO_2 -Partialdrucks als Parameter der zerebralen Autoregulation reagieren können. Diese Fähigkeit der kleinen Arterien und Arteriolen wird auch als CO_2 -Reaktivität oder Vasomotorenreserve bezeichnet.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß bei den Patienten in schwerer Sepsis oder im septischen Schock, also in einer schweren Ausprägungsform dieses Krankheitsbildes, die CO_2 -Reaktivität signifikant gestört ist. Da die Symptome der Septischen Enzephalopathie meist schon im Anfangsstadium der Sepsis auftreten, könnte zu diesem Zeitpunkt eventuell auch schon die CO_2 -Reaktivität gestört sein und somit früher zur Diagnosestellung führen, als es die Symptome durch Dysfunktion anderer Organe ermöglichen. Das ist insofern wichtig, als gerade bei dieser Erkrankung eine frühe Diagnosestellung und damit auch Therapie sehr wichtig für die Prognose und den Ausgang der Sepsis ist. Auch im Verlauf der Sepsis könnte die verminderte CO_2 -Reaktivität ein Anzeichen für eine gestörte Mikrozirkulation bei normwertigen makrozirkulären Parametern wie mittleren arteriellen Blutdruck oder zentraler Venendruck sein und zu einer Intensivierung der hämodynamisch wirksamen Therapien führen, was entscheidend zur Prognoseverbesserung beitragen könnte.

2 Grundlagen

2.1 Pathogenese der Sepsis

Als Ausgangspunkt einer septischen Reaktion des Körpers wird im allgemeinen die Invasion von pathogenen Keimen oder Toxinen in das Gewebe oder die Blutbahn angenommen. Während man früher davon ausging, daß es sich bei den pathogenen Keimen nur um gramnegative Bakterien handelt, haben heute einige Untersuchungen gezeigt, daß ebenso auch grampositive Bakterien, Pilze und Viren der Auslöser einer Sepsis sein können [29]. Als Antwort auf die Invasion der Erreger läuft im Körper eine Kaskade an komplexen Vorgängen ab, die zu den eigentlichen Symptomen der Sepsis führen. Dabei gilt auch ein klarer Hinweis auf eine Infektionsquelle als ausreichend, ohne daß ein definitiver Nachweis dieses Keims oder Toxins in beispielsweise einer Blutkultur vorliegen muß. Häufig werden dabei Operationen oder andere invasive, instrumentelle Eingriffe, die während einer bestimmten Zeitspanne vor Ausbruch der Symptome stattgefunden haben, als Eintrittspforten verstanden. Nach der Invasion der Keime oder deren toxischen Produkten wie Endotoxinen oder Exotoxinen werden Makrophagen, Endothelzellen, Granulozyten und Lymphozyten stimuliert, die zahlreiche Mediatoren freisetzen. Der wichtigste ist wahrscheinlich Tumornekrosefaktor- α , das allein sämtliche Phänomene des septischen Schockes auslösen kann [60]. Außerdem sind noch Interleukin 1, das in vieler Hinsicht synergistisch zu Tumornekrosefaktor- α wirkt, Interleukin 6 und 8 ganz maßgeblich an dieser inflammatorischen Reaktion des Körpers auf die Invasion der Keime und ihrer Produkte beteiligt. Endotoxine aktivieren das Komplementsystem. Das Lipid A, ein Bestandteil der Endotoxine, welches für die meisten toxischen Wirkungen der Endotoxine verantwortlich ist, induziert unter anderem eine Vasodilatation durch Bradykinin. Eine ganz zentrale Rolle spielt auch die durch die

Zytokine ausgelöste Adhäsion der Neutrophilen Granulozyten an den Endothelzellen. Die neutrophilen Granulozyten zerfallen und setzen Sauerstoffradikale, Peroxide und lysosomale Proteasen frei, die zu schweren Gewebeschäden führen. Aus den zerstörten Zellmembranen werden Phospholipide freigesetzt, die für den Metabolismus des Arachidonsäurestoffwechsels zur Verfügung stehen (Prostaglandine und Leukotriene) und stark proinflammatorisch wirken [60].

Die Pathogenese der Sepsis und des septischen Schockes ist also durch komplexe Vorgänge zwischen bakteriellen oder andersartigen Erregern, Entzündungsmediatoren, spezifischen Zellsystemen, Komplementsystem und Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet, die in Abb. 2.1 dargestellt werden. Je nach Schweregrad und Ausprägung der Sepsis kann es dann letztendlich zur Multiorganinsuffizienz und zum Multiorganversagen kommen.

Der pathogenetischen Ablauf des septischen Schockes kann dabei noch in zwei Phasen unterteilt werden. In der initialen hyperdynamen Phase kommt es bei noch normalem mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) trotz gestörter ventrikulärer Funktion zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens, was durch eine Erniedrigung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes und die in der Intensivtherapie übliche Volumenersatztherapie bedingt ist. Außerdem sinkt die arteriovenöse O_2 -Differenz des Blutes, wofür die Eröffnung arteriovenöser Shunts, eine veränderte Sauerstoffabgabe (erhöhte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins) und Sauerstoffverwertungsstörung der Zellen (Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung) verantwortlich ist. Klinisch zeigt der Patient eine warme trockene Haut und rosiges Aussehen.

Diese initiale Phase kann dann in die zweite, hypodynamen Phase des septischen Schockes übergehen. Dabei sinkt das Herzzeitvolumen oder es reicht nicht mehr aus, um dem Abfall des totalen peripheren Gefäßwiderstandes entgegenzuwirken, so daß nun auch der Blutdruck stark abfällt und Störungen verschiedener Organfunktionen auftreten. Klinisch zeigt der Patient nun eine blasse, feucht-kühle Haut [60, 7, 33]. Allerdings bedingt es die Volumenexpansion in der heute üblichen Sepsistherapie, daß oft die hyperdynamen Kreislaufkonstellation bis in die Finalphase fortbesteht [69]. Auch scheint es nicht zu einer Widerstandszunahme an den peripheren Gefäßen in der hypodynamen Kreislaufsituation zu kommen, was der klinische Aspekt der kühlen Haut vermuten läßt, sondern im Gegenteil noch zu einer weiteren Abnahme [69]. Eine

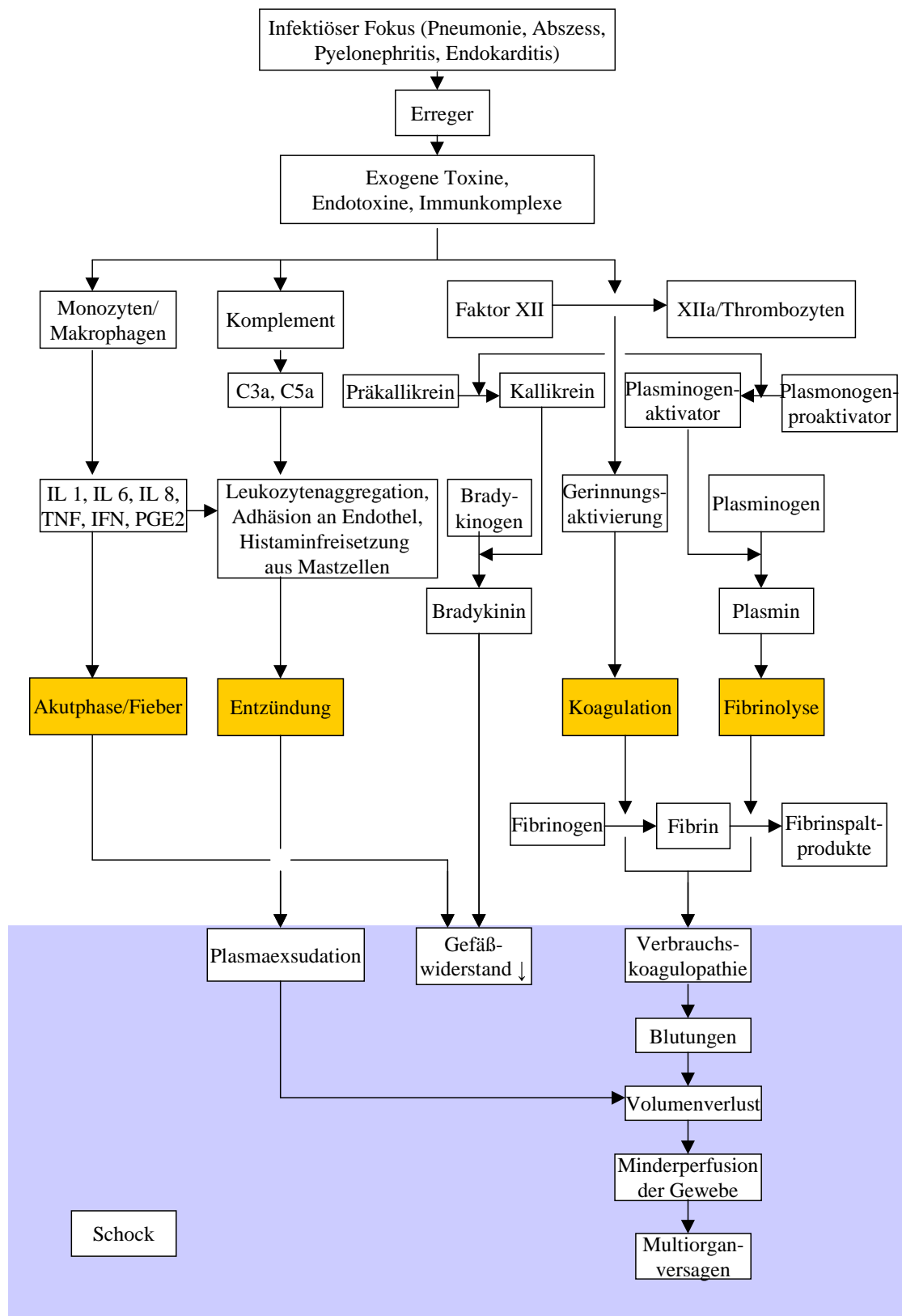


Abb. 2.1: Mechanismen der Sepsis und des septischen Schockes. Nach „Pathophysiologie, Pathobiochemie“ von Pfreundschuh und Schölmerich, Urban & Fischer-Verlag, 2000. (IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor, PGE₂ = Prostaglandin E₂)

zuverlässige Aussage über den totalen peripheren Gefäßwiderstand läßt sich allerdings nur durch hämodynamische Messungen erlangen.

Die Mortalität des septischen Schockes ist hoch und liegt je nach Anzahl der betroffenen Organe bei 40 bis 100 % [15, 75].

Ein der infektiösen Sepsis sehr ähnliches Krankheitsbild kann aber auch ohne Vorliegen einer Infektion entstehen. Als Ursache dieser der klassischen bakteriellen Sepsis analogen entzündlichen Antwortkaskade werden nichtinfektiöse Aggressoren angenommen. Dies können beispielsweise Traumen, Verbrennungen, nichtinfektiöse Entzündungen wie Pankreatitis, Intoxikationen, ischämische Perfusionen oder auch Vaskulitiden und Transplantatrejektionen sein. Nach einem Vorschlag der amerikanischen Konsensuskonferenz 1992 [54] wird dieses Krankheitsbild heute allgemein als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bezeichnet. Eine im Gegensatz zu Abb. 2.1 sehr vereinfachte schematische Übersicht über die Pathogenese von Sepsis und SIRS ist aus Abb. 2.2 zu ersehen.

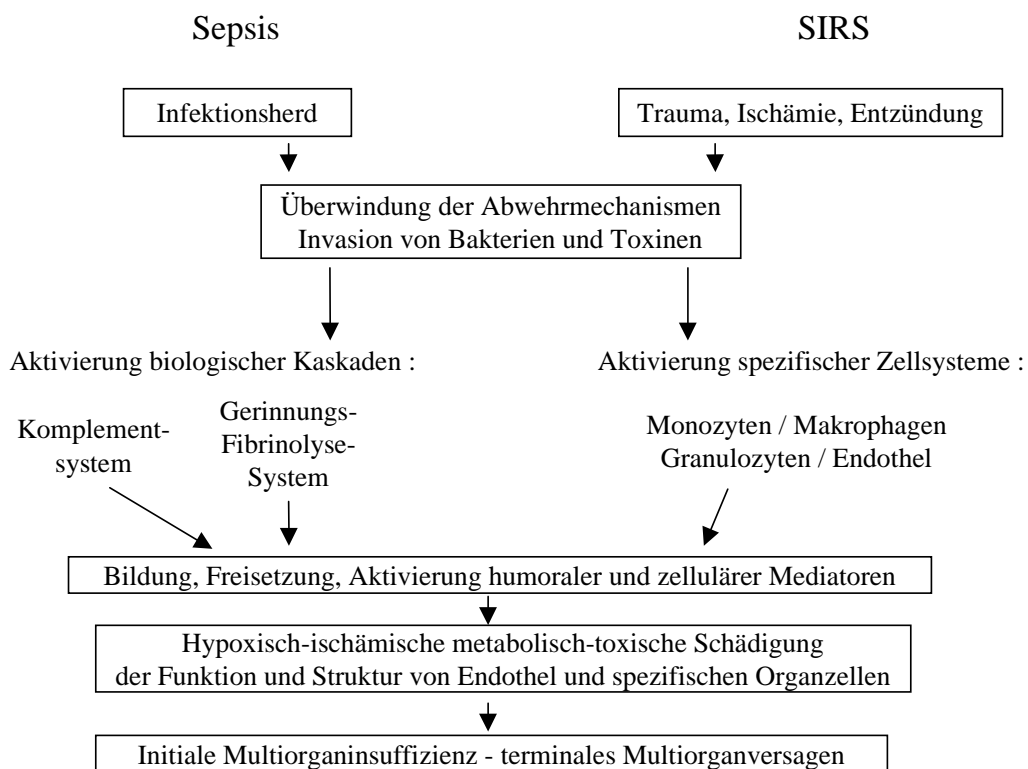


Abb. 2.2: Pathogenese der Sepsis bzw. SIRS. Nach „Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen“, Springer-Verlag, 1995.

2.2 Definition und Einteilung von SIRS und Sepsis

Sepsis und SIRS weisen die gleiche Symptomatik auf und werden darüber definiert. In der folgenden Aufzählung wird ein Überblick über diese vielfältigen Symptome ermöglicht. Dabei wird zwischen obligaten Kriterien, die für das Krankheitsbild diagnostisch von entscheidender Bedeutung sind, und fakultativen Kriterien, welche diese Diagnose eher unterstützen als beweisen, unterschieden [69].

Obligate Symptome:

- Fieber rektal $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $< 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Tachypnoe mit Atemfrequenz > 20 oder Hypokapnie $paCO_2 < 32\text{ mmHg}$
- Tachykardie mit Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Leukozytose $> 12000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie $< 4000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten
- Nachweis von zumindest einem Indikator inadäquater Organperfusion oder gestörter Organfunktion:
 - Veränderung des mentalen Status wie Somnolenz, Verwirrtheit, Lethargie
 - Hypoxämie mit $paO_2 \leq 75\text{ mmHg}$ (bei Raumluft)
 - Laktatanstieg über $1,6\text{ mmol/l}$
 - Diureserückgang auf $< 30\text{ ml/h}$
 - Blutdruckabfall $< 90\text{ mmHg}$ systolisch oder ein Abfall vom Ausgangswert größer 40 mmHg

Fakultative Symptome:

- Positive Blutkulturen (Erregernachweis)
- positiver Limulustest (Endotoxinnachweis)
- Thrombopenie $< 100000/\text{mm}^3$
- Thrombozytenabfall auf 30% des Ausgangswertes
- AT-III-Erniedrigung ($< 70\%$ der Norm)

Eine Sepsis bzw. SIRS kann dann angenommen werden, wenn mindestens zwei dieser obligaten Symptome vorliegen. Liegt ein klinisch offenkundiger Sepsisherd vor, wie ein Infektionsherd (z.B. Pneumonie) oder ein vorangegangener chirurgischer oder invasiver Eingriff innerhalb der letzten 24h, so geht man auch bei negativer Blutkultur davon aus, daß es sich hierbei um eine Sepsis handelt. Gibt es keinen offenkundigen Infektionsherd aber eine sepsisartige Symptomatik, so spricht man von einem SIRS [54]. Die amerikanische Konsensuskonferenz definiert aber nicht nur das Vorliegen einer Sepsis sondern nimmt auch noch eine Einteilung in Schweregrade vor (ACCP/SCCM-Kriterien). Dies sind die „Sepsis, severe sepsis and septic shock“ [54]. Dabei wäre anzumerken, daß die Sepsis im deutschen Sprachgebrauch eher der „severe sepsis“ der amerikanischen Konsensuskonferenz entspricht. Die verschiedenen Stadien dieses Krankheitsbildes werden folgendermaßen definiert:

Sepsis: Die systemische Antwort auf eine Infektion. Diese systemische Antwort manifestiert sich durch zwei oder mehr der folgenden Symptome als Resultat auf die Infektion:

- Temperatur $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $< 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$,
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $paCO_2 < 4,3\text{ kPa}$,
- Leukozytenzahl $> 12000/\text{mm}^3$ oder $< 4000/\text{mm}^3$, oder $> 10\%$ unreife Neutrophile.

Severe Sepsis: Sepsis und Zeichen der Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Hypoperfusionszeichen können unter anderem eine Laktat-Erhöhung, Azidose, Oligurie oder eine akute Veränderung der Bewußtseinslage sein.

Septic Shock: Sepsis und Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie persistiert und die mit Hypoperfusionszeichen (Laktat-Erhöhung, Azidose, Oligurie, akute Veränderung der Bewußtseinslage) oder Organdysfunktionszeichen einhergeht. Patienten, die infolge einer Therapie mit inotropen oder vasokonstriktiven Substanzen nicht mehr hypotensiv sind, aber trotzdem Zeichen der Organdysfunktion aufweisen, werden trotzdem dem Stadium des septischen Schocks zugeordnet.

Anhand dieser Kriterien wurde bei dieser Studie das Vorliegen einer Sepsis überprüft und im positiven Fall eine Zuordnung zu den Schweregraden der Sepsis vorgenommen.

2.3 Scoring-Systeme

2.3.1 Der Multi Organ Dysfunktion Score (MOD-Score)

Dieses 1995 von Marshall et al. eingeführte Klassifikationssystem wurde entwickelt, um möglichst objektiv den Schweregrad einer Multiorgandysfunktion beurteilen zu können [45]. Die bis dahin verwendeten Kriterien, um eine Multiorgandysfunktion zu definieren, differierten in der Auswahl der Kriterien und der jeweiligen Gewichtung derselben. Damit ergaben sich auch Schwierigkeiten bei dem Vergleich unterschiedlicher Studien, die sich mit dem Multiorganversagen beschäftigten. Bei der Auswahl der Organsysteme sowie auch der dafür stellvertretenden Parameter, die Eingang in den MOD-Score fanden, spielte die Aussagekraft bezüglich der Mortalitätsrate und Tauglichkeit als Prognosefaktor eine entscheidende Rolle. Außerdem sollte es sich um möglichst objektive und routinemäßig erhebbare Parameter handeln, die den Kriterien der Validität, Reproduzierbarkeit und Reaktion auf Veränderungen des betreffenden Organs möglichst genügen. Es wurden 6 Organsysteme und dafür jeweils stellvertretend ein physiologischer Parameter ausgewählt. Eingeschlossen wurden das respiratorische, renale, hepatische, kardiovaskuläre, hämatologische und zentralnervöse System. Die verwendeten Parameter sowie die Punktverteilung je nach Abweichungsgrad von der Norm können Tab. 2.1 entnommen werden.

Wir verwendeten diesen inzwischen international anerkannten Score in unserer Studie, um den Schweregrad der Sepsis besser beurteilen zu können. Gerade das Multiorganversagen ist ein wesentliches Merkmal der schweren Sepsis bzw. des septischen Schockes und spielt als solches eine zentrale Rolle in der Einteilung der Sepsis nach Schweregraden laut der Konsensuskonferenz 1992 [54].

Tab. 2.1: Multi Organ Dysfunktion Score (MOD-Score). (PAR = engl.: pulse adjusted heart rate, Hf = Herzfrequenz, ZVD = zentralvenöser Druck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, GCS = Glasgow Coma Scale)

Organ-System	Score				
	0	1	2	3	4
Lunge paO ₂ /FiO ₂	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Niere Se-Kreatinin [μmol/l]	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Leber Se-Bilirubin, ges. [μmol/l]	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Herz-Kreislauf (PAR) PAR=(Hf*ZVD)/MAP [1/s]	≤10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Hämatologisches System Thrombozyten [1000/μl]	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
ZNS - GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤6
Gesamtpunktzahl :					

2.3.2 Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II-Score)

Mit Entwicklung der Intensivstationen seit den 40'er Jahren ergab sich die Frage nach einer objektiven Möglichkeit, den Schweregrad der Erkrankung von Intensivpatienten zu beurteilen und damit die Wirksamkeit neuer Verfahren und Technologien zu objektivieren. Als Lösungsmöglichkeit bot sich dabei die Verwendung physiologischer und biochemischer Meßparameter an, die je nach Abweichungsgrad von den Normwerten mit Punkten bewertet werden. Die anfangs vor allem durch invasiv bestimmbare Parameter geprägten Klassifizierungen wurden bald von anderen Klassifizierungen bzw. „Scores“ abgelöst, bei denen hauptsächlich nicht-invasive und routinemäßig bestimmte Parameter die Grundlage bildeten. 1981 publizierte W.A. Knaus den APACHE I Score zur Klassifizierung von Intensivpatienten und deren Einteilung in Schweregradgruppen anhand von 34 physiologischen Parametern [40]. Dieser wurde jedoch wegen einiger Mängel wie z.B. zu großem Zeitaufwand zur Datenerhebung schon 1985 durch den APACHE II Score abgelöst [81]. Hierbei handelt es sich um eine auf 12 physiologische Parameter reduzierte Version des APACHE I Scores. Zusätzlich wurden Punkte für

den neurologischen Status unter Zuhilfenahme der Glasgow Coma Scale (GCS), das Lebensalter und den chronischen Gesundheitszustand direkt integriert. Somit ergibt die Summe aus den Scorepunkten für

- physiologische Parameter
- Neurologischer Status (GCS)
- das Lebensalter
- und den chronischen Gesundheitszustand

den APACHE II Score. Zur schnellen Übersicht werden anhand von Tab. 2.2 die verwendeten Parameter sowie die Punktverteilung je nach Abweichung von den Normalwerten dargestellt. In einer Arbeit von L.M. Arregui, in der er unterschiedliche Klassifikationssysteme anhand von Patienten mit septischem Schock verglich, konnte gezeigt werden,

Tab. 2.2: Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II-Score)

	Erhöhte Werte						Erniedrigte Werte				
Funktionsgröße	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Rektaltemperatur [°C]	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9		
arterieller Mitteldruck [mmHg]	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49		
Herzfrequenz [Kammerfrequenz]	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39		
Atemfrequenz (spontan oder beatmet)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5		
Oxygenation [mmHg]											
a)FiO2 ≥ 50%: A-aDO2	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55		
b)FiO2 < 50%: paO2											
arterieller pH-Wert	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15		
Na i. Serum [mmol/l]	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110		
K i. Serum [mmol/l]	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,3-3,4	2,5-2,9		<2,5		
Kreatinin i. S. [mg/dl] (bei akuter NI x2)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6				
Hämatokrit [%]	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20		
Leukozyten [1000 mm³]	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1		
HCO3-venöses Blut [mmol/l] (nur wenn Blutgase fehlen)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15		
Glasgow-Coma-Scale	Score = 15 - GCS-Punkte										
Summe Apache II Score und GCS (A) :											
Alterspunkte (B):					Chronischer Gesundheitszustand (C):						
<44 Jahre: 0 Punkte					Manifeste,vorbestehende gesicherte Organinsuffizienz oder Immunsuppression a) nicht operative oder Not-OP-Patienten : +5 Punkte b)Patienten nach Wahleingriff: +2 Punkte						
45-54 Jahre: 2 Punkte											
55-64 Jahre: 3 Punkte											
65-74 Jahre: 5 Punkte											
>74 Jahre: 6 Punkte											
Summe B :					Summe C :						
Summe A+B+C :											

daß sich der APACHE II Score gut eignete, daß Outcome von Sepsispatienten vorherzusagen [3]. Ebenso zeigte sich in einer Studie von Pilz, daß sich unter verschiedenen

Scoringsystemen der APACHE II Score am besten eignete, um hämodynamisch definierte Therapie- „Responder“ bei additiver Sepsistherapie zu klassifizieren [62].

2.3.3 Die Glasgow Coma Scale (GCS)

Diese Klassifizierung ist Bestandteil des APACHE II- und MOD-Scores und dient der Einschätzung des neurologischen Status. Dabei werden Punkte für die Reaktionen auf verschiedene Reize vergeben, wie in Tab. 2.3 verdeutlicht ist. Die errechnete Punktzahl

Tab. 2.3: Die Glasgow Coma Scale (GCS)

Reaktion		Punkte
Augen öffnen	spontan	4
	nach Ansprechen	3
	nach Schmerzreiz	2
	fehlend	1
Beste motorische Reaktion	folgt Aufforderungen	6
	gezielte Reaktion auf Schmerzreiz	5
	normale Beugemechanismen	4
	atypische Beugereaktionen	3
	Streckmechanismen	2
	fehlend	1
Beste verbale Reaktion	orientiert	5
	konfuse Antwort	4
	inadäquate Worte	3
	unverständliche Laute	2
	fehlend	1
Gesamtpunktzahl:		

geht sowohl in den MOD-Score als auch in den APACHE II-Score ein. Hierbei muß allerdings kritisch bemerkt werden, daß die Bestimmung des Glasgow Coma Scores bei den relaxierten und analgosedierten Patienten im septischen Schock oder schwerer Sepsis eine Fehlerquelle darstellt und zu einem schlechteren Glasgow Coma Score, d.h. in diesem Falle einem Score von 3 Punkte und somit erhöhten APACHE II Score und MOD-Score führt. Um dieses zu vermeiden, wird üblicherweise versucht, den Wert des GCS zu verwenden, wie er wahrscheinlich ohne Sedation zu erheben wäre [45]. Da aber bei den Patienten unserer Studie neurologische Grunderkrankungen wie z.B. vorbestehende intrazerebrale Blutungen oder Schädel-Hirn-Trauma es sehr schwer

machen, einen GCS abzuschätzen, wie er ohne Sedation anzunehmen wäre, wurde die Verwendung des schlechten Scores von 3 Punkten unter Sedation beibehalten, um so bei gleichen Voraussetzungen den Vergleich der Patienten im septischen Schock oder in schwerer Sepsis auf unserer neurologischen Intensivstation trotzdem möglich zu machen.

2.4 Septische Enzephalopathie (SE)

2.4.1 Symptome und Diagnose

Im Rahmen der Multiorgandysfunktion bei septischen Reaktionen kann auch das Gehirn mit geschädigt werden. In den gängigen Lehrbüchern ist diese Art der Enzephalopathie kaum benannt, wird mit ihren klinischen Ausprägungen als Symptom unter vielen aufgezählt und den metabolischen Enzephalopathien zugerechnet. Seit Anfang der 80er Jahre tauchte der Begriff der „Septischen Enzephalopathie“ (SE) vereinzelt in der Literatur auf, aber erst seit Anfang der 90er Jahre wurde er vor allem durch Young und seine Mitarbeiter etabliert [89]. Dabei soll eine Beteiligung des Nervensystems in Form der SE bei Sepsis je nach Definition und Studie in einer Häufigkeit von 23 % [75] bis zu 70 % vorkommen [88, 12, 19].

Als erstes und wichtigstes Symptom bei der Septischen Enzephalopathie tritt eine potentiell reversible Bewußtseinsänderung auf. Diese kann verschieden stark ausgeprägt sein und fluktuieren, allerdings scheinbar weniger als bei metabolischen Enzephalopathien [89]. Ebenfalls als Erstsymptom wurde schon öfters eine erschwerte Entwöhnung von der maschinellen Ventilation bei Intensivpatienten beobachtet [12]. Patienten mit schwerer septischer Enzephalopathie zeigen durchaus Zustände wie Delirium, Stupor oder Koma. Die zerebralen Veränderungen scheinen diffus zu sein und es treten kaum fokale neurologische Symptome, Hirnnervenausfälle oder Lähmungen auf [88, 43]. Zu der Bewußtseinseintrübung können Orientierungsschwierigkeiten, gestörte Konzentration, Verschlechterung der mnestischen Funktionen, agitiertes Verhalten und Sprachstörungen hinzukommen. Young et al. führten unter diesen Gesichtspunkten „bedside tests“ durch, bei denen die Patienten innerhalb von 15 Sekunden von 20 rückwärts zählen mußten, das Kurzzeitgedächtnis getestet wurde und die Patienten Auskunft über Zeit und Ort geben mußten. Young teilte daraufhin die Patienten in Gruppen mit mittlerer,

schwerer oder ohne Enzephalopathie ein, wobei „ohne Enzephalopathie“ ein vollständiges Bestehen der Tests und fehlende Bewußtseinsdefizite bedeutete, eine „mittlere Enzephalopathie“ bei nur mangelhaften Testergebnissen mit Bewußtseinsänderungen bei bestehender Aufmerksamkeit und Kooperation diagnostiziert wurde und eine „schwere Enzephalopathie“ vorlag, wenn die Patienten den Test wegen Verschlechterung des Bewußtseins nicht beenden konnten, die sich im Stupor, Koma oder Delirium befanden [88].

Die neurologische Symptomatik ist vielfältig und nicht einheitlich. Fokale Symptome sind zwar selten, Pyramidenbahnzeichen, Halbseiten- oder Hirnnervensymptome können aber vorkommen. Es werden Tremor, Rigidität, multifokale Myokloni und vereinzelte zerebrale Anfälle beobachtet, die in der Regel generalisiert ablaufen [43]. Bei einem Teil der Patienten mit Sepsis wird auch eine periphere Polyneuropathie beobachtet, die zu distal betonter Extremitätenschwäche, Minderung der distalen Sensibilität und Minderung bis Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe führt [43, 88]. Bolton et al. nannten diese periphere Polyneuropathie „critical illness polyneuropathy“, die sie bei 50 % der Sepsispatienten auf ihrer Intensivstation und bei 70 % der Patienten mit Sepsis und Multiorgandysfunktion beobachten konnten [11]. Ein häufiges Symptom bei der „critical illness polyneuropathy“ scheint die Schwierigkeit zu sein, beatmete Patienten wieder an die eigenständige Atmung zu gewöhnen. Die elektrophysiologischen Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich um eine nicht entzündliche, rein axonale Degeneration handelt [12]. Diese periphere Polyneuropathie ist meist völlig reversibel, die Regeneration erstreckt sich dabei aber über Monate [88, 43].

Das EEG zeigt bei den meisten Patienten mit SE Abnormitäten. Dabei scheint das EEG der früheste und sensibelste Parameter der SE zu sein. Die Muster ähneln denen der metabolischen Enzephalopathien und es treten Theta (4-7Hz)- und Delta (<4Hz)-Aktivitäten, triphasische Wellenkomplexe und ständige oder intermittierende Niedervoltagen auf. Dabei unterscheiden sich in der Studie von Young et al. die EEG-Muster signifikant zwischen den Gruppen ohne Enzephalopathie, mit mittlerer Enzephalopathie und mit schwerer Enzephalopathie, wobei die triphasischen Wellenkomplexe und die Niedervoltage eigentlich nur bei den Patienten mit einer schweren SE vorkommen [88]. Aber auch bei septischen Patienten ohne klinische Anzeichen einer SE können leichte Veränderungen festgestellt werden wie eine leichte Verlangsamung

der Grundaktivität [89].

Einige Laborparameter bei der SE weisen Werte außerhalb der Norm auf, was meist auf die Organdysfunktionen und allgemein-entzündlichen Vorgänge, wie sie bei Sepsis auftreten, zurückgeführt wird [89]. So fand Maher häufig eine Leukozytose, erhöhte alkalische Phosphatase, Bilirubin, Kalium, Kreatinin und Harnstoff sowie erniedrigtes Serumalbumin und O_2 -Partialdruck [43]. Es wurden auch Korrelationen zwischen Abweichungen von Kreatinin und Bilirubin [19] bzw. zwischen Leukozytose/Leukopenie, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Serum-Albumin [88, 89] und dem Schweregrad der septischen Enzephalopathie beschrieben. Die Liquorbefunde zeigten außer einer leichten Eiweißerhöhung kaum Auffälligkeiten. Bei den positiven Blutkulturen konnte kein Zusammenhang zwischen Erregerart (gram-negativ, gram-positiv oder Pilze) und Häufigkeit oder Schweregrad einer SE festgestellt werden [75]. Die Bildgebung in Form von kraniellen Computertomographien oder Magnetresonanztomographien (MRT) konnte bis auf das vereinzelter Vorkommen einer milden Atrophie [42] keine Besonderheiten aufdecken [34].

Die Mortalitätsraten differieren sehr in der verfügbaren Literatur und hängen von der verwendeten Definition der septischen Enzephalopathie ab. So fand Young 1990 bei den Patienten mit „mittlerer Enzephalopathie“ eine Mortalität von 35 %, bei „schwerer Enzephalopathie“ eine von 53 % [88]. Sprung, der ebenfalls eine weniger strenge Definition als Young verwendete, konnte eine Mortalität von 49 % beobachten, wobei die Mortalitätsrate signifikant mit dem Vorliegen einer Septischen Enzephalopathie und bestimmten Anzeichen einer Sepsis wie Hypothermie, Hypotonus und Thrombozytopenie korrelierte [75]. Eidelman et al. untersuchten die verschiedenen Symptome und auch Mortalitätsraten unter Gebrauch dreier verschiedener Definitionen, wobei die Mortalitätsraten zwischen 33 % und 39 % schwankten [19]. Eine Studie von Wijdicks, der Patienten nur bei ernsthafter neurologischer Symptomatik einbezog, fand eine Mortalitätsrate von 79 % [85].

Die Diagnose der Septischen Enzephalopathie ist nicht einfach zu stellen und stützt sich auf das Vorliegen einer Sepsis bzw. SIRS und die oben beschriebenen Symptome. Letztendlich muß man aber sagen, daß die Diagnose der Septischen Enzephalopathie eine Ausschlußdiagnose ist. Zahlreiche Differentialdiagnosen stehen zur Verfügung, wovon hier nur die wichtigsten genannt werden sollen: direkte entzündliche Affektionen des

Gehirns wie Meningitis, Enzephalitis und embolische Herdenzephalitis, nicht-entzündliche direkte Affektionen wie einzelne oder multifokale ZNS-Läsionen vaskulärer oder traumatischer Genese, andere das Gehirn indirekt beeinflussende Erkrankungen wie Wasserhaushalt- oder Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämien oder andere schwerere metabolische Entgleisungen wie z.B. bei Leber- oder Niereninsuffizienz, paraneoplastische Syndrome, endokrinologische Störungen, das maligne neuroleptische Syndrom, die maligne Hyperthermie oder Überdosierung bzw. toxische Wirkung verabreichter Medikamente wie z.B. Acetylsalicylsäure [88, 19].

2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Über die Ätiologie und Pathogenese der septischen Enzephalopathie gibt es bisher wenig gesicherte Erkenntnisse. Eine Vielzahl von Ansätzen stehen zur Verfügung, die sich hauptsächlich an den pathogenetischen Faktoren orientieren, die auch für die anderen Organdysfunktionen bei Sepsis postuliert werden [12].

In erster Linie ist natürlich an den **direkten Einfluß durch die Invasion von Erregern** zu denken. Ein Hinweis dafür wäre die recht häufige Entdeckung von Mikroabszessen bei obduzierten Patienten, bei denen zum Todeszeitpunkt eine Sepsis vorlag und/oder eine SE vermutet worden ist [89, 34, 59]. Die häufigsten identifizierten Erreger waren *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* [43]. Eine direkte Erregerinvasion ist aber weniger als Ursache einer Septischen Enzephalopathie sondern als Herdenzephalitis zu bewerten und stellt somit eine Differentialdiagnose zur Septischen Enzephalopathie dar. Des weiteren wird den Endotoxinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der SE zugeschrieben. Dabei wird eine direkte **Wirkung der Endotoxine** durch Eindringen in das ZNS nicht vermutet [89, 50]. Vielmehr soll die Wirkung indirekt sein und hauptsächlich auf dem Anstoß zur Bildung von Zytokinen wie Interleukinen, Tumornekrosefaktor- α , NO_2 , Arachidonsäuremetaboliten und vasoaktiven Peptiden beruhen. Es wird angenommen, daß diese Zytokine hauptsächlich von Makrophagen und Lymphozyten synthetisiert werden und vor allem an den Endothelzellen der zerebralen Gefäße wirken und nicht direkt im zerebralen Gewebe [43], was durch Synthese der Zytokine von zerebralen Zellen wie Astrozyten oder Mikroglia-Zellen durchaus denkbar wäre. Allerdings vermutet Young, daß an manchen Stellen des Gehirns, an denen die Blut-Hirn-Schranke schon physiologischerweise nicht ganz intakt ist, wie z.B. am Hypo-

thalamus, die Zytokine auch direkt wirken und dort u.a. Fieber auslösen können [89]. Hauptsächlich sollen die Zytokine aber über eine Veränderung der Zelloberflächenmoleküle am Endothel wirken, an das sich dann neutrophile Granulozyten anlagern können, die freie Sauerstoffradikale und andere Substanzen ausschütten, welche die Blut-Hirn-Schranke verändern und ein Gewebeödem verursachen können [89]. Weitere Folgen der Zytokineinwirkung können eine gesteigerte Kapillarpermeabilität, Vasodilatation, metabolische Änderungen und eine Veränderung der Gerinnungsaktivitäten sein (s. Kap. 2.1). Die Folgen davon sind ein zerebrales Gewebeödem, ein veränderter zerebraler Stoffwechsel und Mikroembolien, die zu Durchblutungsstörungen und Ischämien kleiner Bezirke im Gehirn führen, wofür z.B. die Entdeckung von Grenzzonen-Infarkten bei obduzierten Sepsispatienten sprechen würde. Diese Mechanismen könnten ebenfalls die Ursache für die verminderte Organdurchblutung bei Sepsis trotz normalem oder sogar erhöhten Herzzeitvolumen sein, wie sie schon mehrfach im Tiermodell beobachtet wurde [20, 57]. Auch im Gehirn wurde mehrfach ein **verminderter zerebraler Blutfluß** bei Sepsispatienten beobachtet [15, 43], wobei es hier auch Untersuchungen gibt, die keine Änderung oder sogar eine Steigerung des zerebralen Blutflusses beobachteten [47]. Bei Tuschmidt et al. konnte eine relative Abnahme der Sauerstoffaufnahme und -umsetzung im Gehirn bei Sepsis beobachtet werden, was durch eine Erniedrigung des zellulären Stoffwechsels oder auch durch arterio-venöse Shuntbildung bedingt sein könnte und so bei noch normalem zerebralem Blutfluß zu Funktionsbeeinträchtigungen des Gehirns führen könnte [79]. Maekawa et al. untersuchten ebenfalls den zerebralen Blutfluß und auch die Sauerstoffaufnahme und -umsetzung (Kety-Schmidt-Methode) an Patienten mit SE und fanden bei beiden Parametern eine deutliche Abnahme im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe [42]. Die Rolle des Blutdrucks wird dabei kontrovers diskutiert, da zwar ein erniedrigter Blutdruck mit der Schwere der SE zu korrelieren scheint [88, 85], die Verminderung des Blutdrucks aber so gering gegenüber den anderen Patienten mit leichter SE ist, daß diese Erscheinung nicht als ursächlich angesehen wird [88, 42]. Sprung et al. vermuteten, daß bei der Verminderung des zerebralen Blutflusses bei Sepsispatienten vor allem eine Verteilungsstörung des Blutflusses im Gehirn vorliegen muß, da ja die SE meist schon im recht frühen Sepsisstadium auftritt, wenn das Herzzeitvolumen und der Blutdruck eher noch normal bis sogar erhöht sind und somit der Perfusionsdruck im Gehirn nicht erniedrigt ist [74]. Die Gründe hierfür könn-

ten eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch das schon oben erwähnte Gewebeödem oder die Mikroembolien sein, oder es könnte auch eine Störung der zerebralen Autoregulation oder der CO₂-Reaktivität vorliegen.

Zahlreiche Studien haben sich mit dem **Stoffwechsel der Aminosäuren** während septischer Zustände beschäftigt. Übereinstimmend wurde bei den Studien ein Mißverhältnis zwischen den aromatischen Aminosäuren wie Phenylalanin oder Tyrosin und den verzweigtkettigen Aminosäuren wie Valin oder Leucin im Plasma beobachtet [74, 70, 73, 30]. Der Anteil der aromatischen Aminosäuren ist erhöht, was auf den verminderten Abbau durch die meist schon früh geschädigte Leber und auch eine gewisse Proteolyse vor allem der Muskeln bei allgemein kataboler Stoffwechsellage erklärt wird. Der Anteil der verzweigtkettigen Aminosäuren ist hingegen erniedrigt, was auf eine verminderte Syntheseleistung der Leber aber auch erhöhten Verbrauch zurückgeführt wird: die Aminosäuren rücken als Energiequelle in den Vordergrund, da durch eine bei Sepsis bestehende mehr oder minder ausgeprägte Insulin-Resistenz die Glukoseverwertung erschwert und außerdem die Fettverwertung gestört ist [74]. Ein ganz ähnliches Aminosäuremuster kann man auch bei Leberfunktionsstörungen bzw. hepatischer Enzephalopathie beobachten [74, 30]. Allerdings scheinen bei der hepatischen Enzephalopathie doch mehr aromatische Aminosäuren und vor allem neutrale Aminosäuren die Blut-Hirn-Schranke zu passieren [51]. Das veränderte Aminosäuremuster im Plasma hat auch Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Aminosäuren im Gehirn. Beide Aminosäurearten, die aromatischen und die verzweigtkettigen, werden über dasselbe Transportsystem durch die Blut-Hirn-Schranke geschleust. Wenn die aromatischen Aminosäuren überwiegen, werden sie vermutlich auch vermehrt in das Gehirn aufgenommen [74] und es kommt zu einem Anstieg von vor allem Phenylalanin und Tryptophan im Gehirn und Liquor [43]. Der gleiche Effekt könnte allerdings auch durch ein **gestörte Blut-Hirn-Schranke** hervorgerufen werden [52]. Das Resultat ist eine Hemmung der Transmittersynthese von Dopamin und Norepinephrin und eine gesteigerte Bildung des inhibitorisch wirkenden Transmitters Serotonin und dessen Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure [26, 74]. Außerdem wird vermutet, daß der gestiegene Phenylalaninspiegel Ursache für eine Synthese sogenannter falscher Neurotransmitter sein könnte [43, 70], die vor allem an Gamma-Amino-Butter-Säure-, dopamin- und adrenergen Synapsen wirken können [25].

Weitere Faktoren, die zur Pathogenese der SE beitragen, könnten **systemisch-metabolische Veränderungen** sein, wie sie bei den für Sepsis typischen Organdysfunktionen, also z.B. Leber- oder Nierendysfunktion, häufig vorkommen. Ebenfalls können von der Norm abweichende Werte für Kalzium, Phosphat und Magnesium, Hypoglykämie oder Hyperglykämie, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Hypo- oder Hyperthermie, ernährungsbedingte Defizite und veränderte endokrine Funktionen mitverantwortlich sein. Alle diese Faktoren sind häufig bei septischen und ähnlich schwer erkrankten Patienten auf Intensivstationen zu finden und als Ursache nicht auszuschließen. Nicht zu vernachlässigen sei auch die **Wirkung exogen verabreichter Medikamente** wie z.B. Intoxikationen durch Acetylsalicylsäure oder Nebenwirkungen von Benzodiazepinen und Opiaten, wie sie oft auf Intensivstationen verwendet werden.

Die Ätiologie und Pathogenese der Septischen Enzephalopathie wird in vielfältigen Pathomechanismen vermutet, ist bis jetzt noch nicht völlig geklärt. Es besteht jedoch ein breiter Konsens, daß eine Kombination dieser möglichen Faktoren an der Entstehung beteiligt ist. Um einen Überblick zu ermöglichen, werden die bis jetzt bekannten Theorien über die Ätiologie und Pathogenese der SE kurz in Stichpunkten aufgeführt:

- direkte Affektion des ZNS durch die Erreger
- indirekte Affektion durch Endotoxine
- Wirkung von Zytokinen
- Störung der Blut-Hirn-Schranke
- Minderung der zerebralen Perfusion
- Mikrozirkulationsstörungen
- Änderung des Aminosäuremusters in Plasma und ZNS
- Synthese falscher Neurotransmitter
- systemisch-metabolische Störungen bei septischer Organdysfunktion
- Abweichungen organischer Funktionen und physiologischer Parameter, wie sie bei Intensivpatienten häufig vorkommen
- toxische Wirkung von Medikamenten

2.5 Physiologie der zerebralen Autoregulation und der CO₂-Reaktivität

Obwohl das Gehirn nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, erhält es in körperlicher Ruhe ca 15 % (ca. 1,2l) des Herzminutenvolumens und verbraucht etwa 20 % des gesamten O₂-Bedarfs des Körpers [63]. Wichtig ist also eine gleichbleibende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und damit eine weitestgehende konstante zerebrale Durchblutung. Der zerebrale Blutfluß (*CBF*) entspricht dabei dem Quotienten aus Perfusionsdruck und zerebralen Gefäßwiderstand:

$$CBF = \frac{\text{Perfusionsdruck}}{\text{Gefäßwiderstand}}.$$

Der Perfusionsdruck ist abhängig von der Herzleistung, dem mittleren arteriellen Blutdruck (engl. = mean arterial pressure, *MAP*), dem totalen peripheren Gefäßwiderstand und dem intrakraniellen Druck. Kürzer ausgedrückt kann man auch sagen:

$$\text{Perfusionsdruck} = \text{MAP} - \text{intrakranieller Druck}.$$

Die zerebrale Durchblutung kann somit durch mehrere Faktoren beeinflusst werden aber auch durch Änderung des zerebralen Gefäßwiderstandes vor allem an den kleinen Arterien und Arteriolen gesteuert werden. Der normale zerebrale Blutfluß beträgt etwa 50 - 80 ml pro 100g Hirngewebe und Minute. Dabei ist der zerebrale Blutfluß sehr „auf Sicherheit ausgelegt“, denn erst wenn er sich auf $CBF \approx \frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ reduziert, kommt es zu neurologischen Funktionsstörungen, die anfangs noch potentiell reversibel sind. Der kritische Wert liegt bei etwa 20ml pro 100g Hirngewebe und Minute und wird auch Ischämieschwelle genannt [63]. Dabei liegt die Ischämieschwelle je nach Hirnregion und Hirnzelltyp unterschiedlich hoch. So ist z.B. das Großhirn und die Hirnrinde etwas empfindlicher als das Marklager. Sinkt die Durchblutung noch weiter unter die sogenannte Infarktschwelle, so kann die zelluläre Integrität der Hirnzelle nicht mehr aufrecht erhalten werden, die Zelle stirbt ab. Neben dem absoluten Wert des zerebralen Blutflusses entscheidet auch noch die Dauer der Durchblutungsstörung darüber, ob es zu einer nur vorübergehenden Ischämie oder einem Infarkt kommt.

Die Gehirndurchblutung kann im wesentlichen auf zwei Störgrößen durch Veränderung des zerebralen Gefäßwiderstandes reagieren: dies sind zum einen der mittlere

arterielle Blutdruck bzw. der Perfusionsdruck, dessen Einfluß in bestimmten Grenzen durch die Autoregulation ausgeglichen wird, und zum anderen der CO₂-Partialdruck $paCO_2$ im arteriellen Blut, auf den durch die CO₂-Reaktivität reagiert wird. In Abb. 2.3 sind diese Zusammenhänge übersichtlich dargestellt. Der zerebrale Blutfluß kann bei

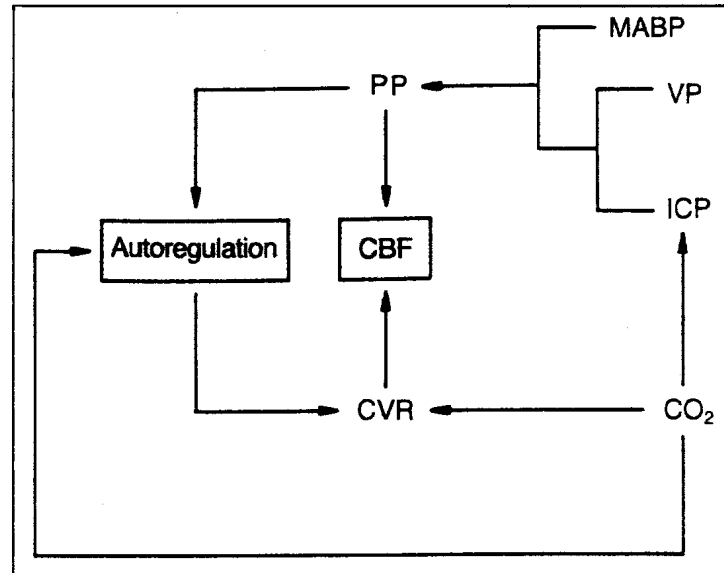


Abb. 2.3: Autoregulation und CO₂-Reaktivität des zerebralen Blutflusses (CBF). Nach Reneman, Hoeks: „Doppler Ultrasound in the Diagnosis of cerebrovascular Disease“, J.Wiley, New York 1982. (MABP = MAP, VP = venöser Blutdruck, ICP = Intracranialer Druck, PP = Perfusionsdruck, CVR = zerebrovaskulärer (Gefäß-)widerstand)

mittleren arteriellen Blutdruckwerten zwischen 50 und 150 mmHg durch die Veränderung des Gefäßwiderstandes konstant gehalten werden (Autoregulation). Dabei kommt es bei Blutdruckanstieg zu einer Vasokonstriktion, und bei Blutdruckabfall zu einer Vasodilatation. Dieser Mechanismus wird auch Bayliss-Effekt genannt. Die verschiedenen Vorgänge, die bei Blutdruckänderungen die Vasodilatation oder -konstriktion bewirken, sind myogener, metabolischer und neurogener (Sympathikus-vermittelter) Natur. Auch Stickstoffmonoxid (NO) als bekannter Vasodilatator scheint einer Rolle zu spielen [1].

Außerhalb dieses Blutdruckbereichs oder in ischämisch vorgeschädigtem Gewebe und seiner Umgebung geht die Fähigkeit zur Autoregulation verloren und die Durchblutung folgt passiv den Blutdruckveränderungen.

Die Gehirndurchblutung ist ebenfalls in der Lage, auf Änderungen des $paCO_2$ zu reagieren. Bei steigendem $paCO_2$ nimmt der CBF durch Dilatation der Arteriolen zu, bei fallendem $paCO_2$ durch Kontraktion der Arteriolen ab. In einem Bereich zwischen

3,3 und 8 kPa (25 - 60 mmHg) ist somit eine an den Bedarf angepaßte Versorgung des Gehirnes gewährleistet. Unterhalb und oberhalb diesen Bereiches kann keine weitere Vasodilatation oder -konstriktion erfolgen, da sie jeweils maximal ist. Die gefäßerweiternde Wirkung des CO₂ (die CO₂-Reaktivität) wird durch das Einströmen des CO₂ in die glatten Muskelzellen und die Erniedrigung des intrazellulären pH-Wert durch Zunahme der intrazellulären Wasserstoff-Ionen-Konzentration bewirkt. Umgekehrt wirkt sich eine Abnahme des intrazellulären pH-Wert über eine Vasokonstriktion aus. Der paO_2 bewirkt eine genau entgegengesetzte Reaktion der Gehirngefäße wie der $paCO_2$. Bei Sauerstoffmangel, also sinkendem paO_2 , kann nicht über den normalen Weg der aeroben Glykolyse Energie gewonnen werden und es wird der Weg der anaeroben Glykolyse beschritten, bei dem vermehrt Laktat anfällt. Von diesem dissoziieren dann Wasserstoff-Ionen ab, die über den gleichen Mechanismus wie bei $paCO_2$ -Erhöhung zu einer Vasodilatation führen. Allerdings wird dem CO₂-Partialdruck eine stärkere Wirkung auf die Autoregulation zugeschrieben als dem O₂-Partialdruck, wie es auch aus Abb. 2.4(a) leicht abzuleiten ist. Dabei wird in dem angegebenen Bereich von $paCO_2 = 3,3 - 8$ kPa (25 - 60 mmHg) die Relation zwischen Hirndurchblutung und $paCO_2$ als linear angenommen, die Zunahme des CBF beträgt etwa 4 % pro 0,13 kPa (1 mmHg) $paCO_2$ -Anstieg [63, 1].

Wichtig für die individuelle CO₂-Reaktivität ist auch der arterielle Grundtonus der Gefäße bei aktuellem MAP. Dies bedeutet, daß das Ausmaß der Reaktionsfähigkeit der Widerstandsgefäße zur Vasodilatation oder Vasokonstriktion auch durch den Ausgangszustand bzw. Normalzustand des Gefäßquerschnitts unter normalem $paCO_2$ beeinflußt wird. Aus diesem Grund gibt es Vermutungen, daß ein individuell bestehender länger andauernder Hypotonus über den Weg der Autoregulation zu weiter dilatierteren Gefäßen führt, als dies bei Normotension zu erwarten wäre. Das hätte aber auch zur Konsequenz, daß den Arteriolen weniger Kapazität zu Verfügung steht, durch eine weitere Vasodilatation auf erhöhten $paCO_2$ zu reagieren. Die Änderung der CO₂-Reaktivitäts-Kurve, wie sie unter hypotonen Verhältnissen angenommen wird, ist in Abb. 2.4(b) dargestellt.

Die CO₂-Reaktivität kann einerseits durch direkte Bestimmung des zerebralen Blutflusses unter CO₂-Änderungen wie z.B. mit der Kety-Schmidt-Methode oder der ¹³³Xe-

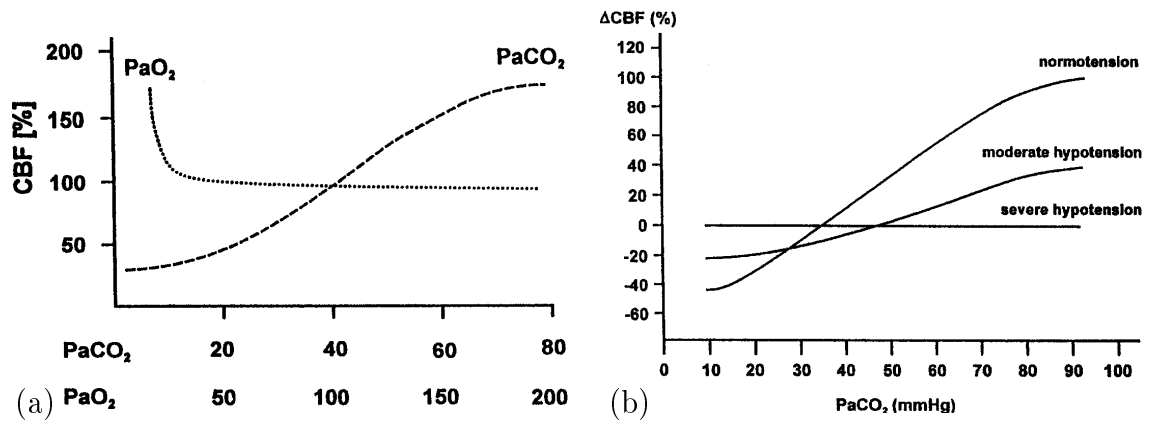


Abb. 2.4: (a): Einfluß von $paCO_2$ und paO_2 auf den zerebralen Blutfluß, (b): Einfluß des Blutdrucks auf die CO₂-Reaktivitätskurve. Nach „Textbook of Neuroanesthesia“ von Maurice S. Albin, McGraw-Hill, 1997 New York. (CBF = cerebraler Blutfluß, PaCO₂ = CO₂-Partialdruck, PaO₂ = O₂-Partialdruck)

Clearance-Technik in [(ml)/(min*100g)] gemessen werden oder man kann die Änderungen der Blutflußgeschwindigkeiten durch die transkranielle Dopplersonographie in den großen Zerebralarterien bei verändertem $paCO_2$ beobachten. Diese zuletzt erwähnte Methode stellt in der Neurologie eine gängige Methode zur Bestimmung der CO₂-Reaktivität dar. Die klinische Bedeutung der CO₂-Reaktivität -Bestimmung konnte an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutungen oder bei Stenosen der Arteria carotis interna gezeigt werden, bei denen die CO₂-Reaktivität mit dem Outcome assoziiert ist [32, 39, 68] und Hinweise auf die Therapiestrategie gibt. Unter erhöhtem CO₂ in der Atemluft wird der Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in den mittleren Zerebralarterien (Aa. cerebri mediae) gemessen und zu der CO₂-Änderung in Beziehung gebracht wird. Hierbei handelt es sich um eine indirekte Bestimmung, da die großen Gefäße des Gehirns kaum auf Änderungen des $paCO_2$ reagieren im Gegensatz zu den kleinen Arterien und Arteriolen. Jedoch beeinflusst die Änderung des Gefäßdurchmessers dieser kleinen Gefäße die Geschwindigkeit des Blutflusses in den großen Gefäßen. Die Zunahme des Gefäßdurchmessers in den Widerstandsgefäßen führt zu einer Erhöhung der Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media und umgekehrt. Die Reaktion der kleinen Widerstandsgefäße im Gehirn auf Änderungen des $paCO_2$ wird auch Vasomotorenreserve genannt und gibt Aufschluß über die Mikrozirkulation im Gehirn. Sie darf aber nicht mit der Autoregulation verwechselt werden, welche die Reaktion der zerebralen Gefäße auf Blutdruckveränderungen beschreibt.

2.6 Ziel der Arbeit

Im Verlauf einer Sepsis bzw. eines SIRS (engl.: systemic inflammatory response syndrome) kommt es zu spezifischen hämodynamischen Veränderungen. Die Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik sind hinreichend untersucht worden, jedoch sind Untersuchungen der zerebralen Hämodynamik und der Regulation der Gehirndurchblutung bei diesem Krankheitsbild noch nicht ausreichend unternommen worden. Ziel dieser Arbeit ist es zu klären, ob die CO_2 -Reaktivität bei Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock vermindert ist und diese Störung zu quantifizieren. Dabei sollten ausschließlich Patienten untersucht werden, die sich nach den Kriterien der Amerikanischen Konsensuskonferenz (1992) [54] im Stadium der schweren Sepsis oder eines septischen Schockes befanden. Es sollte die Abhängigkeit dieser veränderten CO_2 -Reaktivität von den bei Sepsis typischen hypotonen Kreislaufverhältnissen geklärt und die Meßmethodik auf ihre routinemäßige Durchführbarkeit hin getestet werden. Außerdem wurde die Methode der Nahinfrarotspektroskopie zur Messung der CO_2 -Reaktivität mit der Methode der transkraniellen Dopplersonographie verglichen und auf ihre Aussagekraft hin untersucht.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In unserer Studie wurde bei 17 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock gemäß den ACCP/SCCM-Kriterien der Amerikanischen Konsensuskonferenz 1992 [54] die CO₂-Reaktivität der zerebralen Widerstandsgefäße gemessen. Davon konnten 12 Patienten zu einem zweiten Zeitpunkt, an dem sie sich nicht in schwerer Sepsis oder im septischen Schock befanden, gemessen werden, um eine intraindividuelle Vergleichsmessung zu erhalten. Die Patienten 13 bis 17 konnten nur einmal in schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht werden. Bei einigen dieser Patienten trat nach ihrer ersten Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock bis zu ihrem Tod keine, auch nicht zeitweilige Besserung ihres Zustandes mehr ein, die eine Vergleichsmessung zugelassen hätte.

Als **Einschlusskriterien** wurden folgende Bedingungen festgelegt:

- schwere Sepsis oder septischer Schock
- SIRS nach ACCP/SCCM-Kriterien (s. Kap. 2.2)
- Mindestalter 18 Jahre

Als **Ausschlusskriterien** zum Zeitpunkt der Messung galten:

- Meningitis oder Enzephalitis
- Bestehende oder Verdacht auf metabolische Enzephalopathie
- Arteria carotis interna-Stenose $\geq 50\%$ auf der gemessenen Seite
- Undurchführbarkeit der transkraniellen Dopplersonographie bei fehlenden temporalen Knochenfenster

Bei den Sepsispatienten handelte es sich um 16 Männer und 1 Frau, das mittlere Alter betrug 63 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren und die Spannweite reichte von 47 bis zu 82 Jahren. In Tab. 3.1 sind alle Sepsispatienten mit der jeweiligen Grunderkrankung, die zur Aufnahme auf die neurologische Intensivstation führte, aufgelistet. Außerdem ist bei 6 Patienten, die in unserem Beobachtungszeitraum

Tab. 3.1: Neurologische Grunderkrankungen der Sepsispatienten, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führten. (CIDP = chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; sept. MOV = septisches Multiorganversagen; progr. Einklem. = progrediente Einklemmung; * Todeszeitpunkt nach Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock)

Patient	Alter/ Geschlecht	Grunderkrankung	Todeszeit- punkt *	Todesursache
1	61 / m	CIDP	34 Tage	sept. MOV
2	68 / m	Thalamusblutung re.	10 Tage	sept. MOV
3	49 / w	Steele-Richardson-Syndrom		
4	53 / m	Status Epilepticus , M. Alzheimer		
5	57 / m	Status epilepticus, Alkoholabusus		
6	62 / m	Mediateilinfarkt li.		
7	77 / m	Contusio cerebri	43 Tage	sept. MOV
8	72 / m	Mediateilinfarkt li.		
9	57 / m	Z.n. Meningitis		
10	74 / m	Mediateilinfarkt re.		
11	47 / m	V.a. SE bei ischämischer Kolitis		
12	64 / m	Hypoxischer Hirnschaden n. Reanimation		
13	82 / m	Mediateilinfarkt li.	4 Tage	sept. MOV
14	64 / m	offenes SHT re.	7 Tage	sept. MOV
15	55 / m	Media-/Anterieorinfarkt re.	6 Tage	progr.Einklem.
16	52 / m	Mediainfarkt li.		
17	68 / m	Status epilepticus		

verstarben, die Todesursache sowie der Todeszeitpunkt in Tagen nach der Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock angegeben. Alle Patienten wurden während der Messungen in schwerer Sepsis oder septischen Schock künstlich beatmet und erhielten sedierende (Fentanyl, Midazolam) sowie inotropische und/oder vasopressorische (z.B. Noradrenalin oder Dobutamin) Medikamente. Um den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen und zu beschreiben, wurde zu allen Meßzeitpunkten und bei allen Patienten der APACHE II - Score, der MOD - Score und die Glasgow Coma - Scale ermittelt. Bei 10 von 17 Patienten wurden während der Messungen in schwerer Sepsis oder septischen Schock die systemisch-hämodynamischen Verhältnisse durch einen Pulmonalarterien-

katheter und in einem Fall durch einen COLD (engl.: computerized oxygen lung water determination) erfaßt.

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena angenommen und die Messung an 20 Patienten gestattet. Es wurde eine Aufklärung und Einverständniserklärung erarbeitet, die von den Angehörigen der Sepsispatienten gelesen und nach Aufklärung durch einen Arzt unterschrieben wurde.

Um einen Vergleich mit Messungen an Personen ohne zentrale neurologische Grunderkrankung zu haben, wurden außerdem noch 19 Patienten bzw. Probanden gemessen, von denen keine zerebralen morphologischen Veränderungen bekannt waren und die sich meist entweder wegen Wurzelirritations- oder Wurzelkompressionssyndromen als Patienten in der Neurologischen Klinik aufhielten oder sich als Normalpersonen bzw. Probanden zu Verfügung stellten. Dabei handelte es sich um 13 Männer und 6 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren und einer Standardabweichung von 15 Jahren. Die Streubreite reichte von 23 bis zu 86 Jahren.

3.2 Methode

Alle Patienten wurden einer multimodalen Messung unterzogen, bei der gleichzeitig die Blutflußgeschwindigkeiten ($CBFV$) in beiden mittleren Zerebralarterien, die Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (HbO_2 und Hb) im zerebralen Gewebe des Frontalhirns, der endtidale CO_2 -Gehalt der Ausatemluft ($EtCO_2$) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) gemessen wurden. Alle diese Werte wurden kontinuierlich ermittelt und auf einen Computer übertragen, der die Werte sofort in sichtbare Kurvenverläufe umwandelte. Dabei wurden folgende Geräte verwendet:

- Dopplersonograph X4 der Firma DWL ($CBFV$)
- Nahinfrarotspektroskop NIRO 500 der Firma Hamamatsu Photonics (HbO_2 , Hb , Hb_{total} und Hb_{diff})
- Kapnograph der Firma Datex-Engström ($EtCO_2$)
- Blutdruckmeßgerät zur kontinuierlichen Blutdruck-Erfassung am Finger: Portapres der Firma TNO Biomedical Instrumentation (MAP)

3.2.1 Aufbau und Funktionsweise der verwendeten Geräte

a) Dopplersonographie

Die Doppler-Sonographie basiert auf dem von Christian Doppler 1842 beschriebenen Doppler-Effekt von Schallwellen. Dabei tritt eine Frequenzänderung der Welle auf, sofern sich Sender (Wellenzentrum) und Beobachter (Empfänger) relativ zueinander oder relativ zum Ausbreitungsmedium mit der Geschwindigkeit v bewegen. Dieser Effekt tritt bei allen Wellenerscheinungen auf. Die empfangene Frequenz f ist gegenüber der ausgesendeten Frequenz f_0 bei Annäherung ($v < 0$) von Sender und Empfänger erhöht, und erniedrigt, wenn sie sich voneinander entfernen ($v > 0$). Dabei gilt mit der Schallgeschwindigkeit c folgende Beziehung für eine bewegte Quelle und einen ruhenden Beobachter (Doppler-Gesetz):

$$f = \frac{f_0}{\left(1 + \frac{v}{c}\right)}$$

Wird nun die Ultraschallwelle auf ein durchströmtes Blutgefäß gerichtet, so wird sie an den sich bewegenden Erythrozyten reflektiert und gelangt mit dopplerveränderter Frequenz zum Empfänger zurück, wie dies in Abb. 3.1 dargestellt ist. Trifft also die eingestrahlte Welle der Frequenz f_0 auf einen mit der Geschwindigkeit v bewegten Reflektor, die Erythrozyten, so gilt für die Frequenzverschiebung Δf , auch Doppler-Shift genannt, folgende Gleichung

$$\Delta f = f - f_0 = \frac{2f_0 \cdot v \cdot \cos \alpha \cdot 2}{c},$$

aus der die Geschwindigkeit v , mit dem Winkel α zwischen Schallrichtung und Blutgefäß, leicht berechnet werden kann. Um den Meßfehler klein zu halten, sollte das Gefäß mit einem möglichst spitzen Winkel beschallt werden [53]. Die Flußgeschwindigkeit v ist proportional zur Stromstärke der Erythrozyten und umgekehrt proportional zum Gefäßquerschnitt.

In der Gefäßdiagnostik verwendet man Ultraschallwellen mit Frequenzen f_0 zwischen 1 und 20 MHz, je nach Anwendungsgebiet. Nach dem piezoelektrischen Prinzip werden in dem Schallkopf durch elektrische Signale Ultraschallwellen erzeugt, die sich in das Gewebe ausbreiten. Die reflektierten Schallwellen werden in elektrische Signale zurückgewandelt [6].

Es gibt zwei mögliche Verfahren der Signalerfassung, zum einen das Continuous-wave- (CW-) und zum anderen das Pulsed-wave- (PW-) Doppler-System. Das CW-

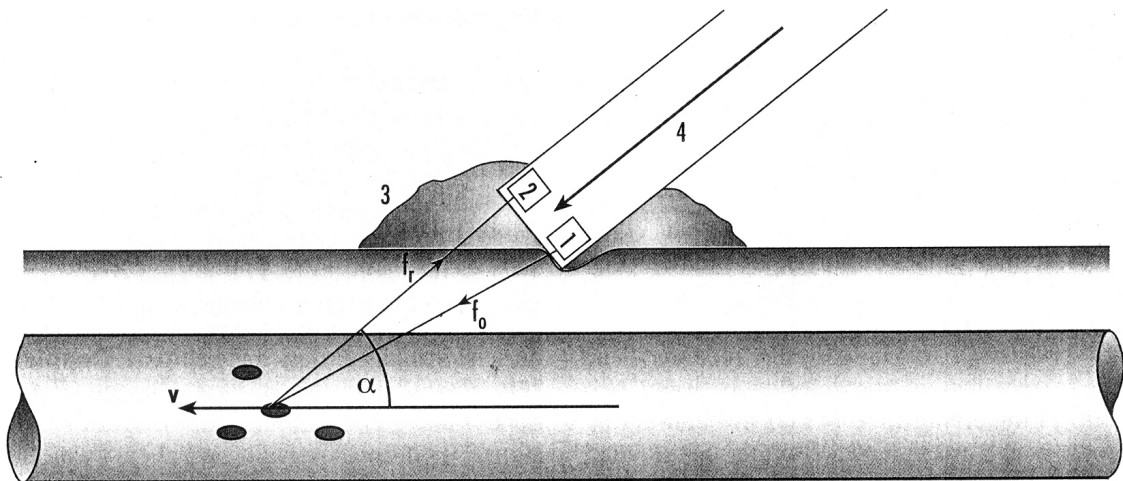


Abb. 3.1: Dopplersonographie an einem Blutgefäß. Die Sonde „4“ wird mittels des Ultraschallgels „3“ an die Haut angekoppelt. Die ausgesendete Schallwelle der Frequenz f_0 trifft unter dem Winkel α auf die mit der Geschwindigkeit v strömenden Erythrozyten und wird mit der veränderten Frequenz f zurückgestreut. Nach „Farbduplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße“ von Eva Bartels, Schattauer-Verlag 1999.

Doppler-System wertet alle bewegten Reflektoren innerhalb der gesamten Tiefe des Schallkegels aus, PW-Doppler-Systeme messen nur die Reflektoren in einer bestimmten vorher ausgewählten Tiefe (Doppler-Gate).

Bei unseren Messungen wurde die Arteria cerebri media mit einer 2MHz-Sonde beschallt. Dabei bedienten wir uns des PW-Doppler-Systems in einer Tiefe, die üblicherweise bei Beschallung der A.cerebri media je nach Patient zwischen ca. 49 mm und 60 mm schwankt, die stärksten Signale aber meist zwischen 50 mm und 55 mm liefert. Mit Hilfe der Dopplersonographie können die systolische v_{smax} , die enddiastolische v_{dmax} und die mittlere Geschwindigkeit v_{mean} gemessen werden. Aus diesen Werten können der Widerstands- und der Pulsatilitätsindex errechnet werden, welche unter anderem Hinweise zur Unterscheidung extrakranieller und intrakranieller Gefäße geben, da die intrakraniellen Gefäße einen niedrigeren Widerstand aufweisen und so die Indizes auch niedrigere Werte zeigen. Dies bedeutet, daß sowohl das akustischen Signal als auch das visuell dargestellte Signal in Form einer Kurve mit einem für das Gefäß spezifischen Strömungsprofil sich je nach Gefäßtyp unterscheiden. Als Schallfenster wurde die Temporalschuppe gewählt, da dieser Teil des Schädels die geringste Knochendicke aufweist und so der Ultraschall hier am besten den Knochen zu durchdringen vermag, es handelt sich also um eine transkranielle Dopplersonographie. Allerdings steigt die

Knochendichte hier im Alter an, besonders bei Frauen ab 60 Jahren, da es nicht selten durch die hormonelle Umstellung zu einer Verdickung des Schädelknochens kommt, so daß die transkranielle Beschallung bei bis zu 20 % der Patienten [72] unmöglich werden kann [84].

b) Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde erstmal 1977 von Jöbsis beschrieben und stellt eine Möglichkeit zur Erfassung des Oxygenierungsgrades von Gewebe dar [35]. Dabei bedient man sich der charakteristischen Lichtabsorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (HbO_2 und Hb) bei bestimmten Wellenlängen und mißt den Intensitätsverlust des Lichtes bei der Durchstrahlung des Gewebes, um daraus die Konzentration dieser Chromophoren zu berechnen.

Die erste klinische Anwendung war das Monitoring der Oxygenierung des Gehirns bei Frühgeborenen, wobei hier noch keine Quantifizierung, sondern nur ein Trend in die eine oder andere Richtung feststellbar war [16, 24]. Seit der Entwicklung von Methoden zur Bestimmung der optischen Wegeslänge, die das Licht im Gewebe zurücklegt, konnten Änderungen von Konzentrationen an oxygeniertem oder desoxygeniertem Hämoglobin im Gewebe (HbO_2 bzw. Hb) auch quantifiziert werden [86, 22]. Seitdem wurde die Technik der NIRS in zahlreichen Studie verwendet, um z.B. die zerebrale Oxygenierung von Feten während der Wehen oder der Geburt zu messen oder um die Änderung der Oxygenation von Muskelgewebe zwischen Ruhe und Arbeit zu quantifizieren [2, 10, 61].

Bei der Technik der Nahinfrarotspektroskopie wird nicht sichtbares Laserlicht des nahen Infrarotbereiches mit einer Wellenlänge zwischen 700 - 1000nm verwendet, das im Gegensatz zu Licht des sichtbaren Bereichs (450 - 700nm) biologisches Gewebe besser zu durchdringen vermag. Das von der transmittierenden Optode ausgestrahlte Licht der Intensität I_0 dringt in das Gewebe ein und wird dort in Abhängigkeit von der Chromophorenkonzentration c und der Gewebestärke d (Distanz) vom Gewebe gestreut und absorbiert. Beide Effekte sind wellenlängenabhängig und gewebespezifisch.

Absorption: Die Abschwächung A des Lichtes aufgrund der wellenlängenabhängigen Absorption durch die Chromophoren (Absorptionspektrum), beschrieben durch

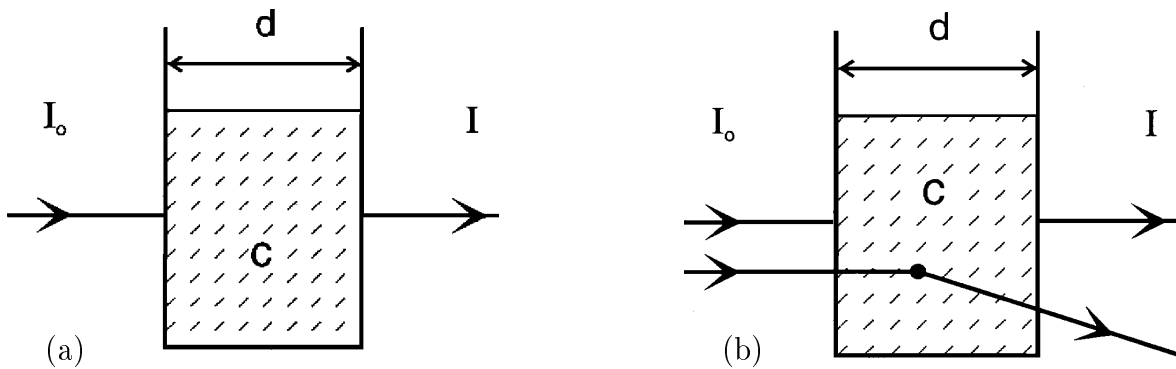


Abb. 3.2: Schematische Darstellung der Abschwächung des Lichtes. (a): Absorption (b): Streuung

den spezifischen Extinktionskoeffizient α , läßt sich mit dem **Beer-Lambert-Gesetz** ausdrücken:

$$A = \frac{I_0}{I} = \alpha \cdot c \cdot d.$$

In Abb. 3.2(a) wird dieser Zusammenhang an einer einfachen schematischen Zeichnung verdeutlicht.

Selbstverständlich wird das Licht nicht nur von den zu untersuchenden Teilchen wie in diesem Fall HbO_2 und Hb (Chromophoren) absorbiert, sondern auch von dem übrigen Gewebe. Die Absorption durch Wasser, das immerhin ca. 80 % des intrakraniellen Gewebes ausmacht, ist bei Wellenlängen zwischen 200 und 900nm relativ gering, man spricht von einem sogenannten Transparenzfenster, jedoch nimmt sie hin zu größeren Wellenlängen stark zu und würde in diesem Bereich die Messung stark beeinträchtigen. Aus diesem Grund ist der Wellenlängenbereich, in dem mit der Nahinfrarotspektroskopie gearbeitet werden kann, stark eingeschränkt. Die von uns verwendeten vier Wellenlängen (775nm, 825nm, 850nm und 905nm) liegen im Transparenzfenster des Wassers.

Die spezifischen Extinktionskoeffizienten des oxygenierten und des desoxygenierten Hämoglobin sind in Abb. 3.3 im Wellenlängenbereich von 650 bis 1000nm dargestellt. Durch die deutlichen Unterschiede der Extinktionskurven in diesem Bereich erlaubt die Messung mit verschiedenen Wellenlängen eine gute Unterscheidung und Quantifizierung von HbO_2 und Hb .

Zusätzlich zu der Bestimmung von HbO_2 und Hb wird auch noch deren Summe $\text{Hb}_{\text{total}} = \text{HbO}_2 + \text{Hb}$ und Differenz $\text{Hb}_{\text{diff}} = \text{HbO}_2 - \text{Hb}$ errechnet und angegeben.

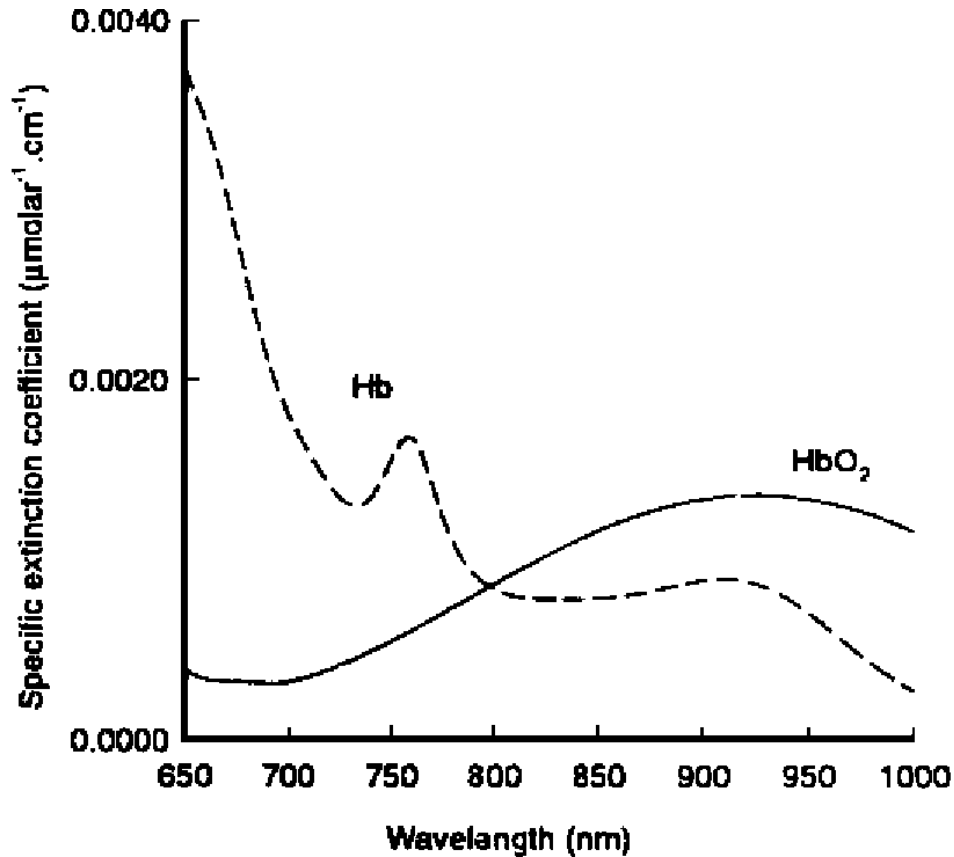


Abb. 3.3: Darstellung der spezifischen Extinktionskoeffizienten von HbO₂ und Hb in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Nach „A practical users guide to Near Infrared Spectroscopy“ von Claire E. Elwell, 1995.

Streuung: Ungefähr 80 % der Lichtabschwächung geschieht durch Streuung, wobei die Oberflächengröße σ_s des streuenden Teilchens in mm², die Dichte ρ der streuenden Teilchen und wiederum die Distanz d , die zwischen Ein- und Austritt des Lichtes liegt, die Abschwächung A des Lichtes beeinflussen:

$$A = \frac{I_0}{I} = \sigma_s \cdot \rho \cdot d,$$

wie in Abb. 3.2(b) veranschaulicht.

Durch die Streuung legt das Licht im Gewebe nicht nur den geometrischen Weg d sondern eine zum Teil noch größere Strecke zurück, die als differente Weglänge DP (engl.: differential pathlength) bezeichnet wird. Diese kann durch die Multiplikation von d mit einem gewebespezifischen Faktor DPF (engl.: differential pathlength factor) ermittelt werden. Durch Streuung kann ein Teil des Lichtes so stark abgelenkt werden, daß es nicht auf den Detektor trifft. Dieser unbekannte Verlust wird als G be-

zeichnet. Die Effekte der Streuung werden im **modifizierten Beer-Lambert-Gesetz** einbezogen:

$$A = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right) = \alpha \cdot c \cdot d \cdot DPF + G.$$

Ohne Kenntnis von G kann die absolute Konzentration c nicht berechnet werden. Da aber G über den Zeitraum einer Messung als konstant angenommen werden kann, läßt sich eine Änderung der Chromophorenkonzentration Δc errechnen

$$\Delta c = \frac{\Delta A}{\alpha \cdot d \cdot DPF}.$$

Da α und DPF für unterschiedliche Gewebearten bekannt sind [21] und die geometrische Distanz d durch eine spezielle Halterung für die transmittierende Optode und die detektierende Optode genau definiert ist, kann die Konzentrationsänderung Δc der Chromophoren bestimmt werden.

c) Kapnographie

Mit Hilfe des Kapnographen kann der CO_2 -Gehalt der Atemluft gemessen werden, indem über einen speziellen Gasprobenschlauch, der an einem Tubus oder wie in diesem Fall an einer Maske befestigt ist, kontinuierlich 150 ml Atemluft pro Minute in den Kapnographen abgesaugt werden. Die CO_2 -Bestimmung geschieht über ein Infrarot-Absorptionsverfahren ganz ähnlich dem bei der Nahinfrarotspektroskopie und soll deshalb in ihren physikalischen Grundlagen nicht noch einmal erläutert werden. Gemessen wird der Volumenanteil von CO_2 in % am Gesamtgasvolumen. Durch ein internes Barometer wird automatisch eine Kompensation von atmosphärischen Druckunterschieden erreicht, so daß der CO_2 -Gehalt in kPa angegeben werden kann. Durch die kontinuierliche Bestimmung der CO_2 -Werte können die Phasen der Inspiration und Expiration unterschieden und als Kurvenverlauf aufgezeichnet werden, die Atemfrequenz ermittelt und eine Bestimmung des inspiratorischen Minimums und endexpiratorischen Maximums ermöglicht werden. Der Meßbereich des EtCO_2 liegt zwischen 0 und 10 kPa mit einer Genauigkeit von 0,2 kPa.

d) Nichtinvasive Blutdruckmessung (Portapres)

Das Portapres ist ein Blutdruckmeßgerät, welches es ermöglicht, von Herzschlag zu Herzschlag (engl.: beat to beat) ein aktuellen systolischen, diastolischen und mittle-

ren arteriellen Blutdruck zu ermitteln. Die Meßmanschette wird dabei an einem Finger, vorzugsweise dem Zeigefinger, angebracht und arbeitet nach der „arterial photoplethysmographic volume-clamp methode“ nach J. Peñáz, einem czechischem Physiologen. Das Prinzip ist, daß mit Hilfe einer Fingermanschette, die sich selbst dynamisch aufblasen kann und die mit einer Infrarot-LED (engl.: Light Emitting Diode) ausgestattet ist, dem transmuralen arteriellen Druckanstieg bei jedem systolischen Druckanstieg entgegengewirkt wird, indem sich die Manschette gerade soviel aufbläst, daß sich der Arterien Durchmesser nicht vergrößert. Das Arterienvolumen und somit auch das Fingervolumen wird so auf einem bestimmten Wert konstant gehalten, es wird „abgeklemmt“ (engl.: clamp). Somit kann indirekt über Messung des erforderlichen Druckes in der Fingermanschette auf den Blutdruck zurückgeschlossen werden. Das Gerät zur Druckerzeugung wird am Handgelenk angebracht und ist mit der Fingermanschette (engl.: finger-cuff) verbunden. Maximal können 350 mmHg erzeugt werden, der Fehler kann etwa 3 mmHg betragen.

3.2.2 Ablauf einer Messung

Bei jeder Messung wurden bei den Patienten mit Hilfe der oben beschriebenen Geräte folgende Parameter kontinuierlich über den gesamten Zeitraum der Untersuchung hindurch aufgenommen und aufgezeichnet:

- Mittlere Blutflußgeschwindigkeit der A. cerebri media beidseitig (*CBFV*)
- Konzentration an HbO_2 und Hb sowie die daraus errechnete Summe Hb_{total} von HbO_2 und Hb und die Differenz Hb_{diff}
- Endtidaler CO_2 -Druck der Atemluft $EtCO_2$
- mittlerer arterieller Blutdruck *MAP*

Diese Daten wurden über einen PC aufgenommen und graphisch aufgearbeitet. Die Versuchsanordnung wird in Abb. 3.4 vereinfacht dargestellt und der genaue Ablauf der Messung im folgenden erläutert. Bei Messungen an Probanden oder Patienten außerhalb einer Intensivstation wird zuallererst der genaue Ablauf der Messung geschildert und nach etwaigen Angstgefühlen bei Atmung durch eine Maske gefragt, da

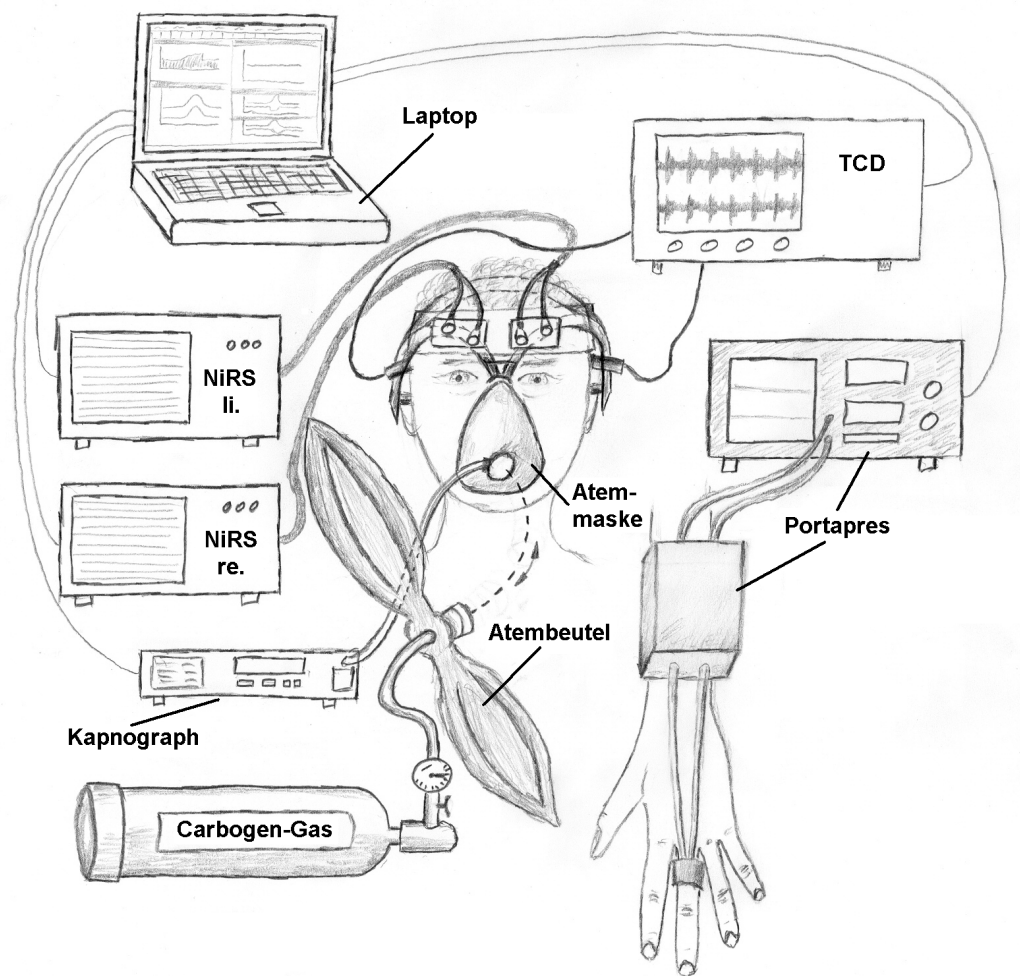


Abb. 3.4: Schema der Meßanordnung bei der Untersuchung an einem Probanden. (NIRS = Nahinfrarotspektroskopie, TCD = transkranielle Dopplersonographie)

einige Patienten dies als recht unangenehm empfinden und es ihnen schwer fällt, unter dieser Bedingung ruhig zu atmen. Außerdem werden die Patienten auf eventuelle begleitende Mißempfindungen wie Kribbeln in den Fingern oder einen leichten Schwindel vorbereitet, die allerdings eher bei Hypokapnie auftreten und daher bei unserer Messung nicht zu erwarten sind, da wir nur eine Hyperkapnie provozieren. Dann wird der Patient gebeten, sich möglichst bequem auf den Rücken auf eine Liege zu legen. Nun wird mit den Dopplersonden transkraniell durch die temporalen Knochenfenster beidseitig die mittlere Zerebralarterie aufgesucht, die meist in einer Tiefe von 50 bis 55 mm am besten einzustellen ist. Dabei sind die beiden Dopplersonden an einem Gestell (Lam-Sonde) befestigt, das auf der Nase und in den Gehörgänge befestigt wird und so nach Einstellen des optimalen Signals und Feststellen dieser Sondenpositionen eine kontinuierlich gleichbleibende Ableitung der Dopplersignale ermöglicht. Dann



Abb. 3.5: Versuchsaufbau bei der Messung an einem Probanden.

werden auf der Stirn die NIRS-Optoden aufgesetzt, wobei der transmittierende Teil in einem Abstand von 2 cm lateral der Mittellinie und 3 bis 4 cm über dem supraorbitalen Bogen angebracht wird und die das zurückkommende Licht messende Optode unter Zuhilfenahme einer Gummihalierung standardgemäß 5 cm lateral davon positioniert wird. Die Optoden werden mit einer elastischen Binde fixiert und mit einem schwarzen Tuch gegen Lichteinstrahlung von außen abgeschirmt. Um den Blutdruck zu messen, wird dem Patienten nun das Blutdruckmeßgerät vorzugsweise am Zeige- oder Mittelfinger angebracht. Daraufhin wird dem Patienten oder Probanden eine Maske aufgesetzt, die Mund und Nase abdeckt und über ein kurzes Rohrstück mit zwei Atembeuteln von je 3 l Volumen verbunden werden kann. In diese Beutel kann aus einer Gasflasche Carbogengas eingeleitet werden, welches sich aus 95 Vol.-% Sauerstoff und 5Vol.-% Kohlenstoffdioxid zusammensetzt. Des weiteren ist die Maske mit dem Kapnographen verbunden, der den $EtCO_2$ mißt. Der Patient atmet anfangs ruhig durch die Gesichtsmaske, die noch nicht an die Atembeutel angeschlossen ist, freie Raumluft. Der Kapnograph ist jedoch von Anfang an angeschlossen. Nach einer Zeit von mindestens 5 Minuten, in denen die Geräte eine Ausgangskurve (engl.: baseline) aufzeichnen, werden die beiden Atembeutel, die schon mit Carbogen gefüllt sind, aufgesetzt. Der

Patient atmet jetzt dieses Carbogen ein und in die selben Beutel zurück, so daß der CO_2 -Gehalt der Atemluft und so auch des arteriellen Blutes ansteigt. Bei Bedarf und einer längeren Zeitspanne dieser Phase kann neues Carbogen in die Beutel zugeleitet werden. Es wird angestrebt, in etwa einen Anstieg des endtidalen CO_2 um $\Delta Et\text{CO}_2 \approx 1 \text{ kPa}$ (7 - 8 mmHg) zu erreichen, was meist eine Zeitraum von 1 bis 2 Minuten in Anspruch nimmt. Während dieser Zeit steigt aufgrund der unter Kap. 2.5 erläuterten Mechanismen auch der zerebrale Blutfluß und somit ebenfalls die Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie an, was durch die beiden Dopplersonden gemessen und über einen Computer aufgezeichnet wird. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung ist nicht zu befürchten, da Carbogengas ja einen hohen O_2 -Anteil besitzt. Auch die Konzentration an HbO_2 nimmt unter diesen Bedingungen zu und die Konzentration an Hb nimmt ab. Die CO_2 -Kurve wird ebenfalls vom gleichen Computer aufgenommen und aufgezeichnet. Nach Erreichen des gewünschten CO_2 -Anstiegs werden die beiden Beutel wieder von der Gesichtsmaske entfernt und der Patient atmet noch einige Minuten durch die Maske mit angeschlossenem Kapnographen Raumluft. Anschließend werden alle Geräte vom Patienten bzw. Probanden entfernt und diejenigen Teile, die sich unmittelbar am Patienten bzw. Probanden befanden, sorgfältig desinfiziert.

Bei den Sepsispatienten auf der neurologischen Intensivstation, die während ihrer Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock und teilweise auch bei der Vergleichsmessung außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schocks unter dem Einfluß sedierender Medikamente stehen, wird der CO_2 -Anstieg durch Änderung der Parameter an der Beatmungsmaschine durch einen erfahrenen Arzt der Intensivstation erreicht, insbesondere durch Erniedrigung der Atemfrequenz und des endexpiratorischen Druckes. Wichtig ist dabei, daß die Sauerstoffsättigung nicht unter 92 % sinkt. Der Kapnograph kann an den Beatmungstubus des Patienten angeschlossen werden, so daß alle vier Geräte auch an den Patienten auf der Intensivstation angebracht werden und Werte liefern, die mit denen der Vergleichspersonen vergleichbar sind.

3.2.3 Graphische Darstellungen der Meßdaten

Im folgenden sollen kurz die graphischen Ergebnisse einer typischen Messung dargestellt und erläutert werden. Anhand dieser Abbildungen können manuell am Bildschirm die Maxima und repräsentative Abschnitte der Ausgangskurve vom Anfang der Messung identifiziert und in den Computer eingegeben werden, der mit Hilfe speziell hierfür angefertigter Software die einzelnen Werte und Reaktivitäten ausrechnen kann.

a) Graphik von Blutflußgeschwindigkeit und $EtCO_2$

In Abb. 3.6 werden die durch den Dopplersonographen und den Kapnographen ermittelten Werte dargestellt. Der Dopplersonograph liefert zwei Kurven, da die rechte und linke Seite gemessen werden. Die dazugehörige Rubrikenachse mit der Einheit [cm/s] ist am linken Bildrand dargestellt. Die Rubrikenachse des Kapnographen befindet sich rechts mit der zugehörigen Einheit [mmHg]. Der direkte Meßwert wurde in mmHg ausgegeben, für die Auswertung aber in die SI-Einheit kPa umgerechnet. Die Einheit der Zeitachse ist in Minuten angegeben, wobei 1 Minute 375 Datenpunkten entspricht, was für die Auswertung von Bedeutung ist. Zur Bestimmung der Ausgangswerte $CBFV_{base}$ und $EtCO_{2base}$ vor Beginn des CO_2 -Testes (engl.: baseline = Ausgangswert) wird mit

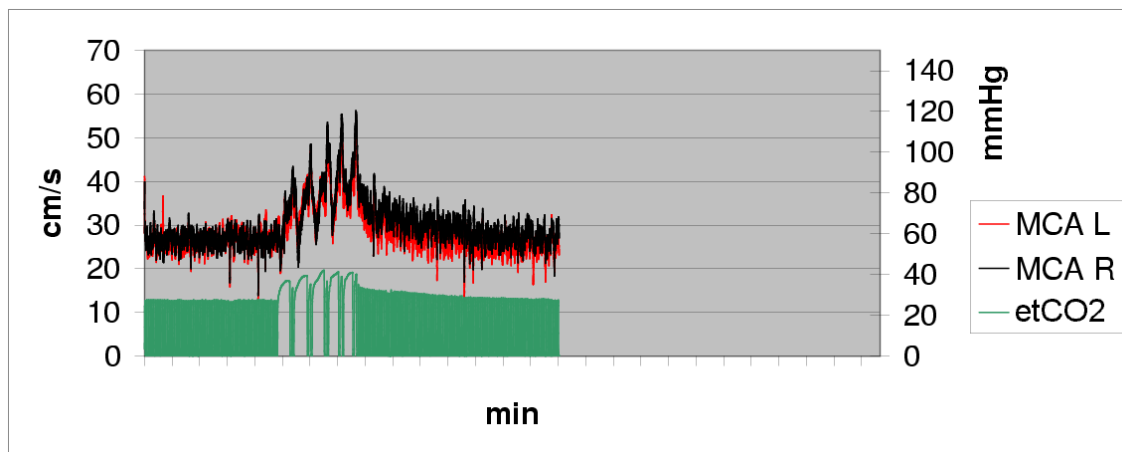


Abb. 3.6: Die zerebralen Blutflußgeschwindigkeiten $CBFV$ in beiden mittleren Zerebralarterien (MCA) und der CO_2 -Gehalt der Atemluft $EtCO_2$ im Verlauf einer Messung.

Hilfe spezieller Software der Mittelwert von 375 Datenpunkten (entspricht 1 Minute) im Anfangsbereich der Kurve ermittelt. Die Bestimmung der Maxima $CBFV_{max}$ (gemessen in der mittleren Zerebralarterie) und $EtCO_{2max}$ erfolgt durch die Mittelung

von 31 - 100 Datenpunkten (je nach Fall) im maximalen Bereich der Kurven. Deutlich ist in Abb. 3.6 der Anstieg des endtidalen CO_2 -Drucks um $\Delta Et\text{CO}_2 \approx 12 \text{ mmHg}$ und der kurz darauf folgende Anstieg der Blutflußgeschwindigkeiten CBFV in den mittleren Zerebralarterien zu sehen sowie der Abfall der Kurven nach Beendigung des CO_2 -Testes.

b) Graphik der Nahinfrarotspektroskopie-Parameter

Die normalerweise in einer Graphik dargestellten 4 NIRS-Parameter werden hier auf zwei Abbildungen verteilt, um eine bessere Unterscheidung möglich zu machen.

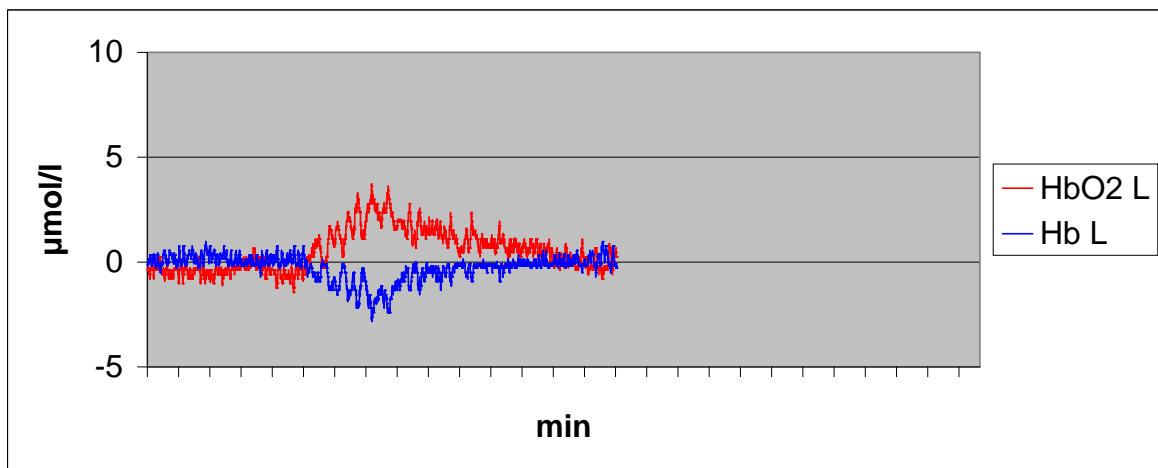


Abb. 3.7: Die NIRS-Parameter HbO_2 und Hb im Verlauf einer Messung (linksfrontal).

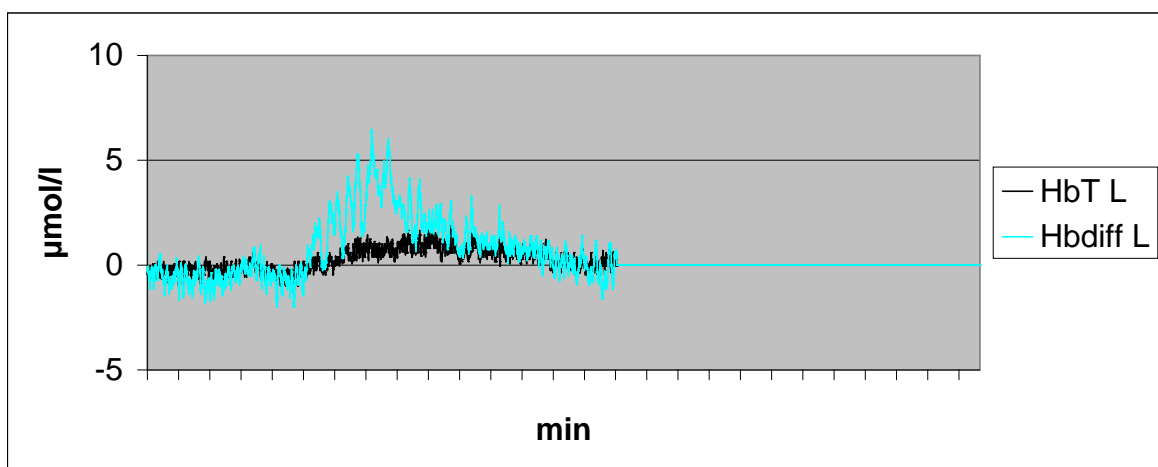


Abb. 3.8: Die NIRS-Parameter Hb_{total} und Hb_{diff} im Verlauf einer Messung (linksfrontal).

In Abb. 3.7 werden die beiden direkt gemessenen Parameter HbO_2 und Hb und in Abb. 3.8 die daraus errechneten Parameter Hb_{total} und Hb_{diff} dargestellt. Bei beiden Abbildungen ist die Rubrikenachse links mit der Einheit $[\mu\text{mol/l}]$ dargestellt. Genauso wie bei dem vorherigen Abschnitt beschrieben, werden hier die Baseline und Maxima bestimmt und errechnet.

c) Graphik des Blutdruckverlaufs

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wird durch das Portapres von Herzschlag zu Herzschlag neu bestimmt (engl.: beat to beat). Idealerweise sollte der Blutdruck sich während der Messung nicht ändern, um seinen Einfluß auf die CO_2 -Reaktivität minimieren zu können. Es ist aber aus Abb. 3.9 ersichtlich, daß mit dem CO_2 -Anstieg ein leichter Aufwärtstrend verbunden ist. Darauf wird im Kap. 5 noch näher eingegangen.

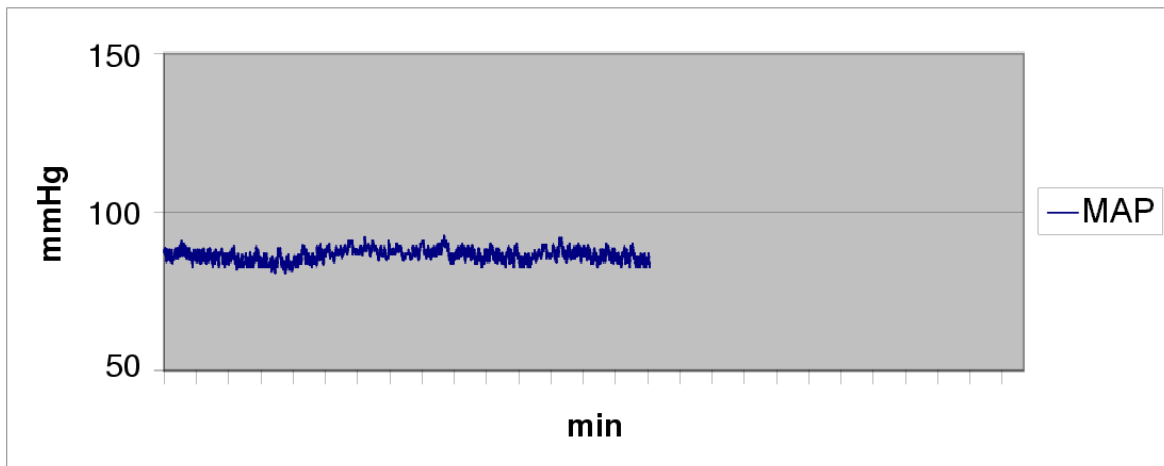


Abb. 3.9: Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) im Verlauf einer Messung.

3.2.4 Berechnung der CO_2 -Reaktivität und der Blutflußgeschwindigkeit $CBFV_{base}$ bei 5,33 kPa

Bei den Messungen sind grundsätzlich beide Seiten des Gehirns der multimodalen Messung unterzogen worden, aber es wurden immer nur die Werte einer Seite zur Berechnung der CO_2 -Reaktivität verwendet, da jedwedes mathematische Verfahren zur Verrechnung der Werte beider Seiten zu einem einzigen Wert recht fragwürdig scheint

und da bei Patienten mit lokalisierter Hirnläsion (z.B. Schlaganfall) nur die gesunde Hemisphäre in die Auswertung einbezogen wurde. Dabei wurden bei Probanden die Werte der linken Hemisphäre verwendet und nur bei Patienten mit einer neurologischen Grunderkrankung, die auf der linken Seite eventuell zu einer Beeinträchtigung der CO₂-Reaktivität führen könnte, wurde auf die rechte Seite ausgewichen.

Die durch transkranielle Dopplersonographie gemessenen Ausgangswerte der Blutflußgeschwindigkeiten $CBFV_{base}$ der mittleren Zerebralarterie unterscheiden sich bei den verschiedenen Patienten. Somit würde eine gleiche Änderung $\Delta CBFV = CBFV_{max} - CBFV_{base}$ bei unterschiedlichen $CBFV_{base}$ zu fälschlich gleichen Ergebnissen führen, da alleine die prozentuale Änderung aussagekräftig ist. Deshalb wird $\Delta CBFV$ im Verhältnis zu $CBFV_{base}$ als prozentuale Änderung $\Delta_{\%} CBFV = \Delta CBFV / CBFV_{base}$ betrachtet, um die Patienten zu vergleichen. Sowohl die absolute Änderung $\Delta CBFV$ als auch die prozentuale Änderung $\Delta_{\%} CBFV$ wird in Beziehung zum erreichten CO₂-Anstieg $\Delta EtCO_2 = EtCO_{2max} - EtCO_{2base}$ [kPa] gesetzt. Die CO₂-Reaktivität als CBFV-Änderung pro kPa CO₂-Änderung ergibt sich dann aus:

$$absolute\ CO_2\text{-Reaktivität} = \frac{(CBFV_{max} - CBFV_{base})}{\Delta EtCO_2} = \frac{\Delta CBFV}{\Delta EtCO_2} \quad [cm \cdot s^{-1} / kPa].$$

Die normierte CO₂-Reaktivität NCR als relative CBFV-Änderung pro kPa CO₂-Änderung lautet wie folgt:

$$NCR = \frac{(CBFV_{max} - CBFV_{base}) \cdot 100}{CBFV_{base} \cdot \Delta EtCO_2} = \frac{\Delta_{\%} CBFV}{\Delta EtCO_2} \cdot 100 \quad [\% / kPa],$$

dabei wird durch den Faktor 100 die Einheit %/kPa ermöglicht.

Um die $CBFV_{base}$ der Sepsispatienten und der Vergleichspopulation untereinander und mit den in der Literatur verfügbaren Werten besser vergleichen zu können, wurde die $CBFV_{base}$ berechnet, wie sie bei einem $paCO_2$ von 5,3 kPa (40 mmHg) zu vermuten ist ($CBFV_{5,3kPa}$). Dabei wird auf die berechnete NCR zurückgegriffen. Allerdings wird die NCR nicht in der Einheit Prozent verwendet, sondern als absoluter Zahlenwert, so daß die NCR in der Formel noch durch 100 dividiert wird. Die $CBFV_{5,3kPa}$ berechnet sich dann wie folgt

$$\begin{aligned} CBFV_{5,3kPa} &= CBFV_{base} + CBFV_{base} \cdot \left(\frac{NCR}{100} \cdot (5,33kPa - EtCO_{2base}) \right) \\ &= CBFV_{base} + CBFV_{base} \cdot \left(\frac{\frac{\Delta CBFV}{CBFV_{base}}}{\Delta EtCO_2} \cdot (5,33kPa - EtCO_{2base}) \right). \end{aligned}$$

Die CO_2 -Reaktivitäten bei den Parametern der Nahinfrarotspektroskopie (HbO_2 , Hb , Hb_{total} , Hb_{diff}) werden nicht als relative Änderungen sondern als absolute Änderungen angegeben. Denn bei diesen Parametern werden die Ausgangswerte vor Beginn der Messung auf den Wert 0 gesetzt (kalibriert), so daß deren Änderungen die angegebenen, von 0 verschiedenen Werte sind. Auch hier werden die Änderungen der Parameter wieder in Beziehung zum CO_2 -Anstieg ΔEtCO_2 gesetzt, so daß eine Konzentrationsänderung pro kPa CO_2 -Anstieg angegeben werden kann. Im Falle des HbO_2 heißt diese CR-HbO_2 , also die CO_2 -Reaktivität (CR) von HbO_2 . Die anderen Parametern heißen entsprechend CR-Hb , $\text{CR-Hb}_{\text{total}}$, $\text{CR-Hb}_{\text{diff}}$ und werden analog berechnet:

$$\text{CR-HbO}_2 = \frac{\text{HbO}_{2\text{max}} - \text{HbO}_{2\text{base}}}{\Delta \text{EtCO}_2} \quad [(\mu\text{mol/l})/\text{kPa}].$$

3.2.5 Prinzip der Zweifachmessung

Bei dieser Studie wurde es angestrebt, jeden Patienten in der Phase der schweren Sepsis oder des septischen Schocks und auch außerhalb davon zu messen, um einen intraindividuellen Vergleich bei jedem Patienten erstellen zu können. Diese Zweifachmessung gelang bei 12 von 17 Patienten. Die zuerst angestrebte Variante, alle Patienten der Intensivstation bei Aufnahme einer Messung zu unterziehen und dann nur bei denjenigen, die während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation eine Sepsis entwickelten, auch die zweite Messung in schwerer Sepsis abzuleiten, erwies sich als nicht durchführbar. Lediglich bei den Patienten 1, 5 und 9 wurde die CO_2 -Reaktivität -Messung ohne Sepsis bereits vor der Sepsismessung erfaßt. In der Regel wurde nur bei den Patienten, die eine Sepsis entwickelten, eine Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock durchgeführt und dann bei Besserung des Zustandes die Vergleichsmessung. Somit können die Werte in schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht nur mit den Werten der Vergleichspopulation verglichen werden, sondern auch mit den eigenen individuellen Werten außerhalb der Sepsis. Dies ist insofern von größter Bedeutung, als daß alle Patienten eine neurologische Grunderkrankung aufweisen, welche zum Teil auch ohne Vorliegen einer Sepsis die CO_2 -Reaktivität beeinflussen können. Durch den intraindividuellen Vergleich kann dieser schwer berechenbare Faktor zumindest zum größten Teil minimiert werden und die Auswirkung der Sepsis auf die CO_2 -Reaktivität besser beurteilt werden.

3.2.6 Statistik

Alle in dieser Studie erhobenen Variablen wurden auf Normalverteilung hin untersucht, um die jeweilig korrekten statistischen Tests anwenden zu können. Da es sich bei unserem Patientengut um eine recht kleine Anzahl (< 50) handelt, wurde zu diesem Zweck der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Eine Signifikanz von $p > 0,05$ zeigt eine Normalverteilung an.

Bei einem interindividuellen Vergleich zwischen der Vergleichspopulation und den Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock ist es zweckmäßig, die Messungen aller Sepsispatienten, die in schwerer Sepsis oder septischem Schock gemessen worden sind, zu verwenden. Dies bedeutet, daß es sich einmal um die erste Messung der zweimal gemessenen Sepsispatienten in der Phase der schweren Sepsis oder des septischen Schockes handelt ($N = 12$) und um die Messungen von den Sepsispatienten, die nur einmal in schwerer Sepsis oder septischem Schock gemessen worden sind ($N = 5$). Insgesamt werden hier also Messungen von 17 Sepsispatienten und 19 Vergleichspersonen verwendet. Zur statistischen Analyse und Vergleich der Ergebnisse bei den Sepsispatienten und der Vergleichspopulation wurde bei dem Vorliegen von zwei normalverteilten Variablen der gepaarte T-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet, um die Signifikanz der Unterschiede zu berechnen und bei Vorliegen mindestens einer nicht-normalverteilten Variable der gepaarte Mann-Whitney-U-Test (U-Test).

Bei dem intraindividuellen Vergleich der Sepsispatienten untereinander bezüglich der CO_2 -Reaktivitäten in schwerer Sepsis oder septischem Schock und außerhalb davon wurden nur diejenigen Patienten miteinbezogen, die auch zweimal gemessen worden sind ($N = 12$), da es sich hierbei um zwei voneinander abhängige Gruppen handelt. Die verwendeten Tests waren bei Normalverteilung der Variablen der T-Test für abhängige Stichproben bzw. bei nicht-normalverteilten Variablen der Wilcoxon-Test (W-Test).

4 Auswertung und Ergebnisse

4.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden alle bei den CO₂-Reaktivitäts-Messungen erhobenen Werte zusammengetragen, auf Normalverteilung hin untersucht und statistisch ausgewertet, die Ergebnisse werden graphisch dargestellt. In den deskriptiven Tabellen sind die Anzahl (N) der untersuchten Patienten der jeweiligen Gruppe, der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD, engl.: standard deviation), der Median (Med), das Minimum (Min) und das Maximum (Max) angegeben. In der letzten Spalte erscheint bei den deskriptiven Tabellen zum größten Teil die Signifikanz p_{nv} aus dem Shapiro-Wilk-Test, welcher die Parameter auf Normalverteilung untersucht. Dies ist die Voraussetzung für die richtige Auswahl der statistischen Tests. In einer weiteren Tabelle werden zum Schluß diese Tests mit den jeweiligen statistischen Vergleichen zwischen den Parametern in den verschiedenen Patientengruppen mit den Signifikanzen p dargestellt (siehe auch Kap. 3.2.6). In den Abbildungen mit den Boxplots werden die Werte von der ersten bis zur dritten Quartile (25. Percentile bis 75. Percentile) und der Median repräsentiert. Ferner werden der kleinste und der größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer sind. Ausreißer sind diejenige Wert, die um mehr als anderthalb (mit \circ markiert) oder drei Boxlängen (mit $*$ markiert) außerhalb liegen.

Zu Anfang steht die Charakterisierung der Sepsispatienten mittels spezifischer Scoring-Systeme und hämodynamischer Parameter. Es folgt eine Betrachtung der anfänglichen zerebralen Blutflußgeschwindigkeiten $CBFV$ in den Untersuchungen. Im Hauptteil werden die CO₂-Reaktivitäten in der TCD und NIRS in den verschiedenen Patientengruppen analysiert. Dann werden MAP und $EtCO_2$ quantifiziert und deren möglichen Einflüsse auf die CO₂-Reaktivität untersucht. Die Meßmethoden der transkraniellen

Dopplersonographie (TCD) und der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) werden anschließend hinsichtlich ihrer Korrelation überprüft.

4.2 Die Scores der Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock

Bei allen Sepsispatienten wurden zum Zeitpunkt der Messungen in schwerer Sepsis oder septischem Schock und außerhalb davon der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score (APACHE II-Score), der Multiorgandysfunktion-Score (MOD SCORE) und der Glasgow Coma Score (GCS) ermittelt (s. Tab. 4.1). Die Scores dienen zur Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung. Die Score-Werte der Sepsispatienten, die sowohl während als auch außerhalb einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks gemessen worden sind ($N = 12$), sind alle nicht normalverteilt (p_{nv} im Shapiro-Wilk-Test immer $< 0,05$). Die Score-Werte unterscheiden sich signifikant zwischen den beiden Messungen (Wilcoxon-Test: $p = 0,002$ (APACHE II Score); $p = 0,003$ (MOD-Score); $p = 0,008$ (GCS)).

Tab. 4.1: Deskriptive Statistik der Scores der in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock gemessenen Sepsispatienten (N=12).

	IN SCHWERER SEPSIS O. SEPT. SCHOCK			AUSSERHALB SEPSIS O. S. S.		
	APACHE II	MOD	GCS	APACHE II	MOD	GCS
MW	29,08	10,25	3,67	14,08	4,42	9,75
SD	8,03	2,63	1,37	8,39	3,18	4,56
Med	27	10	3	13,5	4,5	10,5
Min	21	5	3	2	0	3
Max	44	15	7	30	11	15

4.3 Die Hämodynamik der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock

Die hämodynamischen Verhältnisse wurden bei 10 der 17 Patienten, die während der schweren Sepsis oder im septischen Schock gemessen worden sind, durch einen Pulmonalarterienkatheter bzw. in einem Fall durch einen COLD-Katheter (engl.: computerized oxygen lung water determination) überwacht. In Tab. 4.2 werden der totale periphere Widerstand und der Cardiac Index zusammen mit dem zentralen Venendruck aufgeführt, da diese Parameter zur Beschreibung der Sepsisphasen und Sepsisschwere besonders wichtig sind.

Tab. 4.2: Deskriptive Statistik des TPR (engl.: total periphere resistance), des CI (engl.: Cardiac Index) und des zentralen Venendrucks (ZVD) der Sepsispatienten während schwerer Sepsis oder septischem Schock.

	N	MW	SD	Med	Min	Max
TPR [(dyn·s)/cm ⁵]	10	623,67	119,55	637	434	745
CI [l/(min·m ²)]	10	5,33	1,51	4,65	2,6	7,9
ZVD [cm H ₂ O]	16	12,38	4,41	12	6	22

4.4 Die Zerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV)

Vergleicht man die $CBFV$ am Beginn der Messungen $CBFV_{base}$ bei Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock mit derjenigen der Vergleichspopulation, so zeigt sich, daß kein signifikanter Unterschied vorliegt (alle Werte normalverteilt, T-Test: $p = 0,448$). Um diesen Vergleich dem aktuellen $EtCO_2$ anzupassen, wurden die $CBFV_{base}$ auf einen $paCO_2$ von 5,33 kPa (40 mmHg) zu $CBFV_{5,3kPa}$ normiert (zur Berechnung s. Kap. 3.2.4). Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (T-Test: $p = 0,382$). Die Werte sind aus Tab. 4.3 zu entnehmen.

Bei einem Vergleich von $CBFV_{base}$ bzw. $CBFV_{5,3kPa}$ bei den Sepsispatienten zwischen den Meßzeitpunkten in schwerer Sepsis oder septischem Schock und außerhalb davon zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (T-Test: $p = 0,561$ ($CBFV_{base}$); $p = 0,426$ ($CBFV_{5,3kPa}$), s. Tab. 4.3).

Tab. 4.3: Deskriptive Statistik und Normalverteilung der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit für $CBFV_{base}$ [cm/s] und die auf $paCO_2 = 5,33$ kPa korrigierten $CBFV_{5,3 \text{ kPa}}$ [cm/s] bei den Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock sowie bei der Vergleichspopulation. Angabe der Signifikanz p_{nv} des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung.

ALLE SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CBFV_{base}$	17	47,60	18,09	43,29	20,48	82,37	0,46
$CBFV_{5,3 \text{ kPa}}$	17	50,45	17,19	49,13	24,93	85,52	0,51

SEPSISPATIENTEN MIT MESSUNGEN IN UND AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12)							
in schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CBFV_{base}$	12	47,93	19,41	43,86	20,48	82,37	0,48
$CBFV_{5,3 \text{ kPa}}$	12	49,4	17,36	48,96	24,93	85,52	0,57
außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CBFV_{base}$	12	45,05	16,09	47,0	20,56	67,1	0,31
$CBFV_{5,3 \text{ kPa}}$	12	54,96	19,77	54,33	24,11	97,3	0,43

VERGLEICHSPOPULATION (N = 15)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CBFV_{base}$	15	52,39	16,97	52,5	30,73	96,49	0,13
$CBFV_{5,3 \text{ kPa}}$	15	56,05	17,8	54,15	30,06	89,1	0,39

4.5 Die CO₂-Reaktivität

Im Folgenden werden die mittels der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) und der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermittelten CO₂-Reaktivitäten der Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock sowie die der Vergleichspopulation statistisch untersucht und verglichen. Die CO₂-Reaktivität in der TCD wird als Normierte CO₂-Reaktivität *NCR* in [%/kPa] und die CO₂-Reaktivität in der NIRS als „CO₂-Reaktivität des oxygenierten Hämoglobins“ *CR-HbO₂*, „CO₂-Reaktivität des desoxygenierten Hämoglobins“ *CR-Hb*, „CO₂-Reaktivität der Summe von *HbO₂* und *Hb*“ *CR-Hb_{total}* und als „CO₂-Reaktivität der Differenz von *HbO₂* und *Hb*“ *CR-Hb_{diff}* in [(μmol/l)/kPa] angegeben (s. Kap. 3.2.4).

4.5.1 Die Normierte CO₂-Reaktivität *NCR* in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD)

In diesem Abschnitt ist eine Übersicht über die deskriptiv statistischen Werte der Normierten CO₂-Reaktivitäten *NCR* von den Sepsispatienten und der Vergleichspopulation vorgestellt, wie sie mit Hilfe der TCD zu erheben war, sowie die Angabe der Signifikanzen p_{nv} des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung. Daran schließt sich die graphische Darstellung der Werte in den verschiedenen Gruppen und ein statistischer Vergleich der Reaktivitäten zwischen den verschiedenen Gruppen an.

Die *NCR* der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock ($N = 17$) und die *NCR* der Vergleichspopulation ($N = 19$) unterscheidet sich signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,001$). Bei den Messungen in schwerer Sepsis oder septischem Schock lag der MW der *NCR* von 16,62 %/kPa (SD = 9,66 %/kPa) deutlich unter der *NCR* der Vergleichspopulation von 27,31 %/kPa (SD = 11,2 %/kPa), siehe auch Abb. 4.1.

Betrachtet man die Messungen der Patienten, die sowohl in als auch außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht worden sind ($N = 12$), so zeigt sich zwischen den Messungen in schwerer Sepsis oder septischem Schock und den Messungen außerhalb der Sepsis ebenfalls ein signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Test: $p = 0,008$). Der MW der *NCR* in schwerer Sepsis oder septischem Schock betrug 17,56 %/kPa (SD = 10,7 %/kPa), außerhalb

Tab. 4.4: Deskriptive Statistik und Normalverteilung der normierten CO₂-Reaktivität *NCR* [%/kPa] in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) bei den Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock sowie bei der Vergleichspopulation. Angabe der Signifikanz p_{nv} des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung.

ALLE SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
<i>NCR</i>	17	16,62	9,66	16,55	1,9	45,94	0,015

SEPSISPATIENTEN MIT MESSUNGEN IN UND AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12)							
in schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
<i>NCR</i>	12	17,56	10,7	14,97	6,63	45,94	0,018
außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
<i>NCR</i>	12	31,77	11,81	28,5	19,32	53,39	0,075

VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
<i>NCR</i>	19	27,31	11,2	25,01	14,4	64,2	0,01

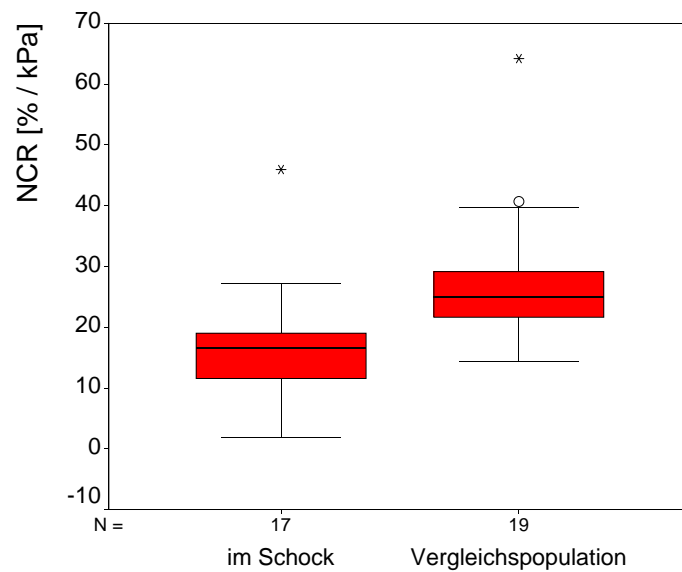


Abb. 4.1: Boxplot der normierten CO₂-Reaktivität *NCR* in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) bei all den Sepsispatienten mit Messungen in schwerer Sepsis oder septischem Schock (N = 17) sowie bei der Vergleichspopulation (N = 19).

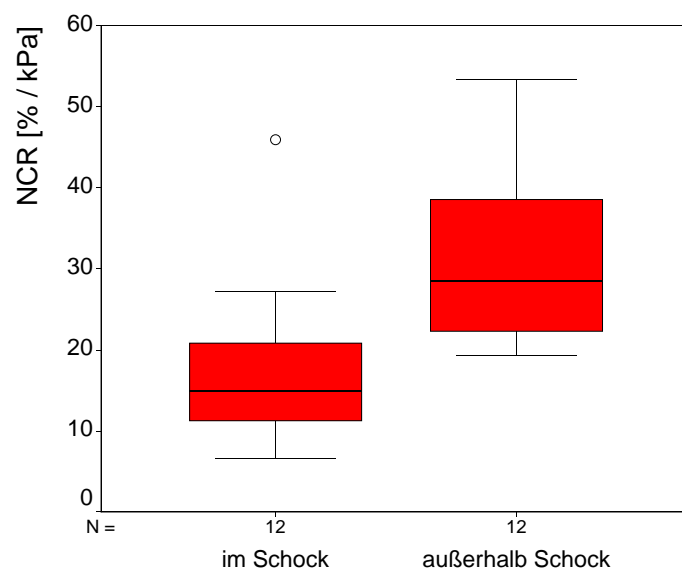


Abb. 4.2: Boxplot der normierten CO₂-Reaktivität *NCR* in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) bei den Sepsispatienten, die zweifach, also sowohl in als auch außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes gemessen worden sind (N = 12).

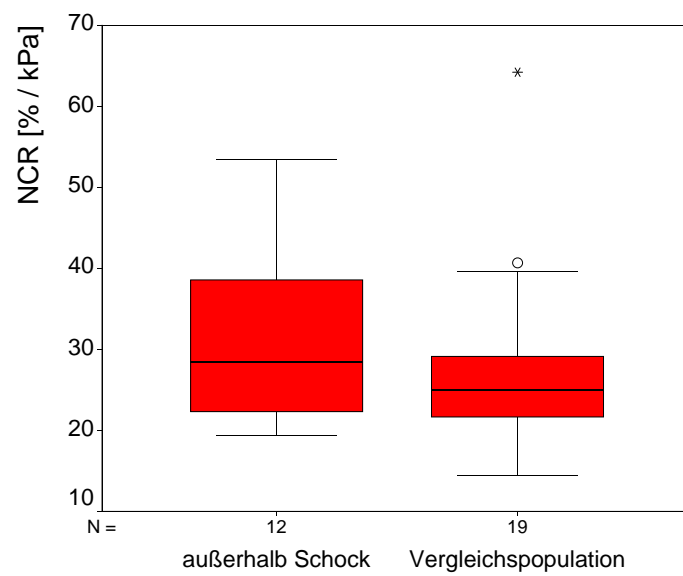


Abb. 4.3: Boxplot der normierten CO₂-Reaktivität *NCR* in der transkraniellen Doppelsonographie (TCD) bei den Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes (N = 12) sowie bei der Vergleichspopulation (N = 19).

davon betrug er 31,77 %/kPa (SD = 11,81 %/kPa), siehe auch Abb. 4.2.

Bei einem Vergleich der Messungen der Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes (N = 12) mit den Messungen der Vergleichspopulation (N = 19) zeigte sich erwartungsgemäß, daß kein signifikanter Unterschied der *NCR* vorliegt (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,311$). Der Mittelwert der *NCR* bei den Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes beträgt 31,77 %/kPa (SD = 11,81 %/kPa), der bei der Vergleichspopulation 27,31 %/kPa (SD = 11,2 %/kPa).

4.5.2 Die CO₂-Reaktivität in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

In diesem Abschnitt werden die ermittelten deskriptiv statistischen Werte der CO₂-Reaktivitäten in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) der Sepsispatienten und der Vergleichspopulation aufgelistet, auf Normalverteilung untersucht und graphisch dargestellt sowie ein statistischer Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen aufgestellt.

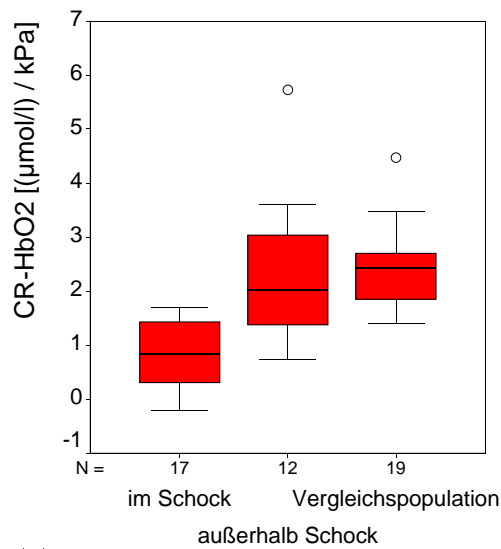
Hier zeigt sich, daß die CO₂-Reaktivitäten bei all den Sepsispatienten, die in der schweren Sepsis oder dem septischen Schock gemessen worden sind (N = 17), signifikant unter den Reaktivitäten der Vergleichspopulation (N = 19) liegen (p : s. Tab. 4.5). Dies bestätigte sich für die Parameter *CR-HbO₂*, *CR-Hb* und *CR-Hb_{diff}*. Bei dem Parameter *CR-Hb_{total}* zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Beim statistischen Vergleich der CO₂-Reaktivitäten der Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes (N = 12) zu denen der Vergleichspopulation (N = 19) zeigte sich erwartungsgemäß in allen vier Parametern kein signifikanter Unterschied (p : s. Tab. 4.5 und s. Abb. 4.4).

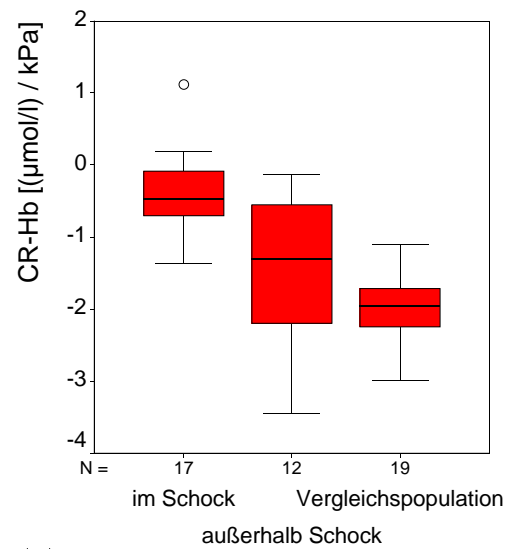
Bei dem Vergleich zwischen den Messungen der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock (N = 12) und den Messungen dieser Patienten außerhalb davon (N = 12) findet sich ebenfalls eine signifikante Änderung der CO₂-Reaktivität für die Parameter *NCR*, *CR-HbO₂*, *CR-Hb* und *CR-Hb_{diff}*, *CR-Hb_{total}* weist keinen Unterschied auf (s. Tab. 4.6 und s. Abb. 4.5).

Tab. 4.5: Deskriptive Statistik und Normalverteilung der CO₂-Reaktivitäten (CR) in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) $CR-HbO_2$, $CR-Hb$, $CR-Hb_{total}$ und $CR-Hb_{diff}$ [($\mu\text{mol/l}$)/kPa] bei den Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock sowie bei der Vergleichspopulation. Angabe der Signifikanz p_{nv} des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung.

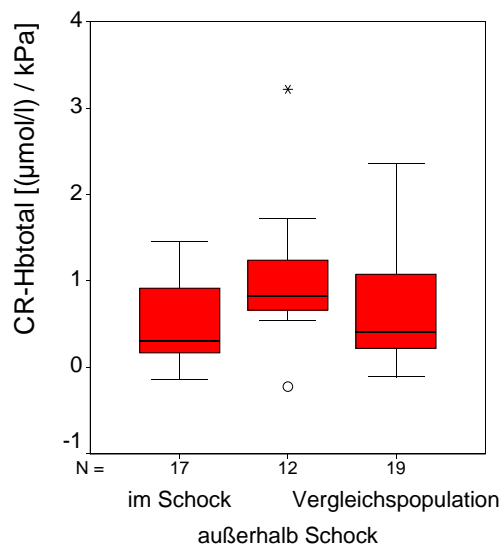
ALLE SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CR-HbO_2$	17	0,86	0,61	0,84	-0,2	1,69	0,331
$CR-Hb$	17	-0,38	0,58	-0,47	-1,37	1,12	0,457
$CR-Hb_{total}$	17	0,5	0,47	0,3	-0,14	1,46	0,311
$CR-Hb_{diff}$	17	1,23	1,11	1,31	-1,32	3,04	0,568
SEPSISPATIENTEN MIT MESSUNGEN IN UND AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12)							
in schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CR-HbO_2$	12	0,89	0,65	0,99	-0,2	1,69	0,389
$CR-Hb$	12	-0,34	0,6	-0,47	-1,18	1,12	0,302
$CR-Hb_{total}$	12	0,58	0,47	0,56	-0,14	1,46	0,744
$CR-Hb_{diff}$	12	1,21	1,18	1,86	-1,32	2,7	0,131
außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CR-HbO_2$	12	2,35	1,38	2,03	0,74	5,72	0,187
$CR-Hb$	12	-1,44	1,05	-1,31	-3,44	-0,13	0,648
$CR-Hb_{total}$	12	1,03	0,83	0,83	-0,22	3,22	0,029
$CR-Hb_{diff}$	12	3,79	2,26	3,27	0,94	8,23	0,495
VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
$CR-HbO_2$	19	2,42	0,74	2,43	1,4	4,47	0,175
$CR-Hb$	19	-2,0	0,49	-1,96	-2,99	-1,1	0,696
$CR-Hb_{total}$	19	0,66	0,72	0,41	-0,11	2,36	0,01
$CR-Hb_{diff}$	19	4,29	1,12	4,31	2,64	6,71	0,43



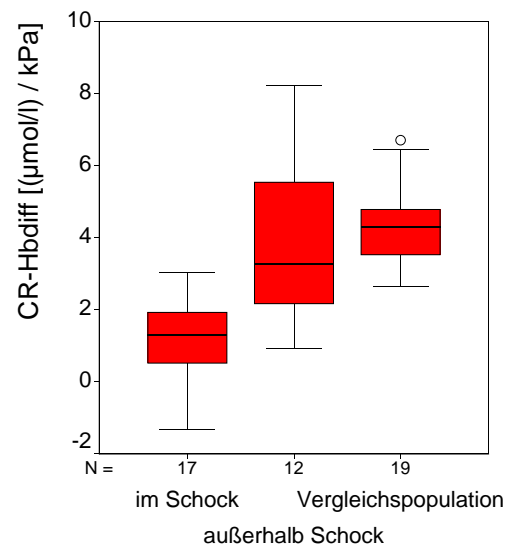
(a)



(b)



(c)



(d)

Abb. 4.4: Boxplots der CO₂-Reaktivitäten (CR) in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) bei den Sepsispatienten sowie bei der Vergleichspopulation. (a): CR-HbO₂ (b): CR-Hb (c): CR-Hb_{total} (d): CR-Hb_{diff}

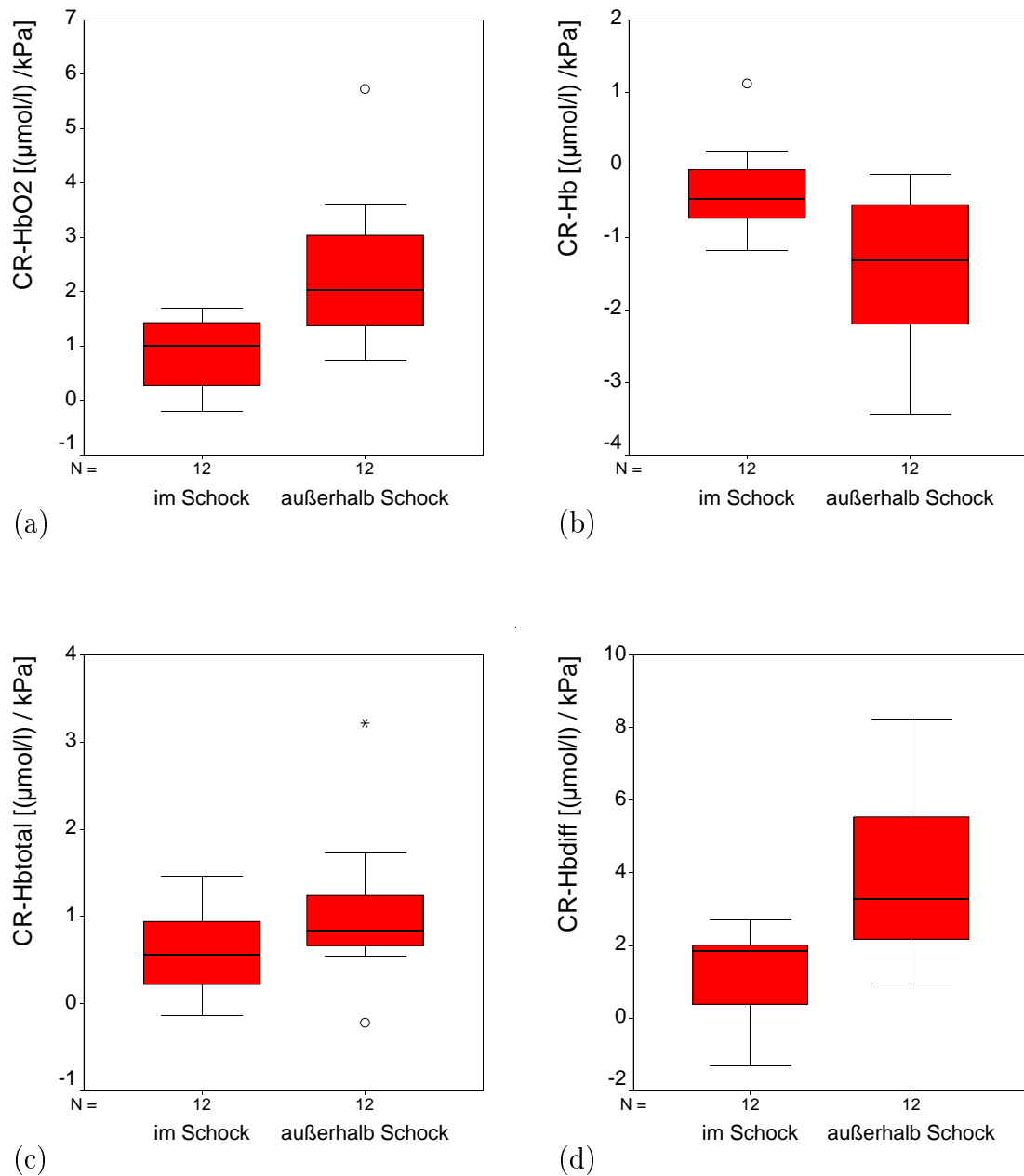


Abb. 4.5: Boxplots der CO₂-Reaktivitäten (CR) in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) bei den Sepsispatienten, die zweifach, also sowohl in als auch außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schocks gemessen worden sind (N = 12). (a): $CR-HbO_2$ (b): $CR-Hb$ (c): $CR-Hb_{total}$ (d): $CR-Hb_{diff}$

Tab. 4.6: Statistischer Vergleich der CO₂-Reaktivitäten (CR) in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) $CR-HbO_2$, $CR-Hb$, $CR-Hb_{total}$ und $CR-Hb_{diff}$ zwischen den Sepsispatienten sowie der Vergleichspopulation im T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test (U-Test) oder Wilcoxon-Test (W-Test) durch Angabe der Signifikanzen p .

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17) MIT DER VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)			
$CR-HbO_2$	$CR-Hb$	$CR-Hb_{total}$	$CR-Hb_{diff}$
T-Test: 0,000	T-Test: 0,000	U-Test: 0,594	T-Test: 0,000

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK UND AUSSERHALB DAVON (N = 12)			
$CR-HbO_2$	$CR-Hb$	$CR-Hb_{total}$	$CR-Hb_{diff}$
T-Test: 0,001	T-Test: 0,007	W-Test: 0,084	T-Test: 0,001

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12) MIT DER VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)			
$CR-HbO_2$	$CR-Hb$	$CR-Hb_{total}$	$CR-Hb_{diff}$
T-Test: 0,859	T-Test: 0,101	U-Test: 0,081	T-Test: 0,483

4.6 Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruck (*MAP*) und des endtidalen CO_2 (*EtCO₂*)

In diesem Abschnitt wurde das Verhalten des *MAP* und des *EtCO₂* zu Beginn der Messungen und die Dynamik während des CO_2 -Tests analysiert. Auf die Tabelle 4.7 mit den deskriptiv statistischen Werten sowie den Angaben der Signifikanzen p_{nv} zur Testung auf Normalverteilung folgen die Boxplot-Darstellungen sowie ein statistischer Vergleich zwischen den verschiedenen Patientengruppen.

Sowohl der mittlere arterielle Blutdruck $MAP = 70 - 109$ mmHg als auch der endtidale Partialdruck des CO_2 $EtCO_2 = 4,3 - 6,1$ kPa liegen in ihren Ausgangswerten im Normbereich.

Dabei zeigte es sich, daß der *MAP* zu Beginn der Messungen (MAP_{base}) bei allen Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock ($N = 17$) mit einem MW von 83,62 mmHg signifikant niedriger lag als bei der Vergleichspopulation mit einem MW von 99,81 mmHg (T-Test: $p = 0,002$). Ebenso war der Anstieg des *MAP* während des CO_2 -Testes im Mittel bei diesen Sepsispatienten mit $\Delta MAP = 1,52$ mmHg signifikant geringer als bei der Vergleichspopulation mit $\Delta MAP = 10,24$ mmHg (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,000$). Bei den Ausgangs- und Anstiegswerten des *EtCO₂* $EtCO_{2base}$ und $\Delta EtCO_2$ ließ sich ein solcher Unterschied bei diesen beiden Patientengruppen nicht als signifikant feststellen, wenn auch bei den Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock tendenziell niedrigere Werte vorlagen.

Vergleicht man nur diejenigen Sepsispatienten untereinander, die sowohl in als auch außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock gemessen wurden ($N = 12$), so zeigt sich, daß dieselben Patienten, die außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes einen MW des MAP_{base} von 83,15 mmHg aufweisen, in der schweren Sepsis oder des septischen Schocks einen signifikant niedrigeren MW des MAP_{base} von 78,51 mmHg zeigen (T-Test: $p = 0,027$). Die Differenz ist hier jedoch deutlich geringer als bei dem obigen Vergleich. Hinsichtlich der ΔMAP , $EtCO_{2base}$ und $\Delta EtCO_2$ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch ist der ΔMAP bei der Messung in schweren Sepsis oder septischem Schocks wieder tendenziell niedriger als während der Messungen außerhalb.

Nun soll noch der Unterschied zwischen den Messungen der Sepsispatienten außer-

halb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes ($N = 12$) und den Messungen der Vergleichspopulation ($N = 19$) untersucht werden. Hier wurde ein signifikanter Unterschied des MAP_{base} bzw. $EtCO_{2base}$ bei den beiden Patientengruppen festgestellt mit einem MW des MAP_{base} von 83,15 mmHg bzw. des $EtCO_{2base}$ von 4,59 kPa bei den Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes und einem MW des MAP_{base} von 99,81 mmHg bzw. des $EtCO_{2base}$ von 5,14 kPa bei der Vergleichspopulation (T-Test. $p = 0,001$ (MAP_{base}) bzw. $p = 0,043$ ($EtCO_{2base}$)). ΔMAP ist bei diesem Vergleich nicht signifikant unterschiedlich.

Da der mittlere MAP_{base} bzw. ΔMAP bei den Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes sowie bei der Vergleichspopulation signifikant höhere Werte zeigt als während der schweren Sepsis oder septischem Schock (p : s. Tab. 4.8), könnte vermutet werden, daß die festgestellte höhere CO_2 -Reaktivität bei den Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes sowie bei der Vergleichspopulation durch den erhöhten MAP_{base} bzw. ΔMAP mit bedingt ist. Deswegen wurden die Daten auf eine eventuelle Korrelation zwischen dem MAP_{base} bzw. dem ΔMAP und den CO_2 -Reaktivitäten in der TCD (NCR) und der NIRS ($CR-Hb$, $CR-HbO_2$, $CR-Hb_{diff}$, $CR-Hb_{total}$) hin untersucht, indem die Korrelationskoeffizienten r nach Spearman und Kendall sowie deren Signifikanzen p berechnet wurden.

Es zeigte sich, daß keine signifikante Korrelation zwischen MAP_{base} und der CO_2 -Reaktivität in der TCD oder NIRS vorliegen.

Bei der Korrelationsanalyse von ΔMAP und den CO_2 -Reaktivität in TCD und NIRS zeigte sich keine Korrelation zwischen ΔMAP und der NCR . Eine gering signifikante Korrelation konnte jedoch zwischen ΔMAP und den NIRS-Parametern $CR-HbO_2$ (Spearman's: $r = 0,363$; $p = 0,001$), $CR-Hb$ (Spearman's: $r = -0,452$; $p = 0,000$) und $CR-Hb_{diff}$ (Spearman's: $r = 0,434$; $p = 0,000$) festgestellt werden. $CR-Hb_{total}$ korreliert nicht mit ΔMAP .

Tab. 4.7: Deskriptive Statistik und Normalverteilung des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP_{base} [mmHg] und des endtidalen CO_2 -Partialdrucks $EtCO_{2base}$ [kPa] zu Beginn der Messung sowie des Anstieges ΔMAP unter Anstieg $\Delta EtCO_2$ während der Messung bei den Sepsispatienten in und außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock sowie bei der Vergleichspopulation. Angabe der Signifikanz p_{nv} des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung.

ALLE SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
MAP_{base}	16	83,62	15,01	79,03	62,5	115,4	0,31
ΔMAP	16	1,52	5,98	1,2	-14,5	16,9	0,01
$EtCO_{2base}$	17	4,86	0,68	4,92	3,61	6,23	0,63
$\Delta EtCO_2$	17	1,26	0,4	1,2	0,77	2,17	0,02

SEPSISPATIENTEN MIT MESSUNGEN IN UND AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12)							
in schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
MAP_{base}	11	78,51	11,04	77,6	62,5	102,8	0,59
ΔMAP	11	2,47	4,9	0,9	-0,4	16,9	0,01
$EtCO_{2base}$	12	5,03	0,68	5,03	3,85	6,23	0,53
$\Delta EtCO_2$	12	1,33	0,44	1,27	0,77	2,17	0,20
außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
MAP_{base}	11	83,15	11,21	83,7	66,4	96,0	0,25
ΔMAP	11	7,31	7,69	7,6	-3,1	16,1	0,09
$EtCO_{2base}$	12	4,59	0,72	4,53	3,25	5,6	0,66
$\Delta EtCO_2$	12	1,35	0,43	1,26	0,81	2,17	0,50

VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)							
	N	MW	SD	Med	Min	Max	p_{nv}
MAP_{base}	11	99,81	9,27	99,3	83,1	119,6	0,47
ΔMAP	11	10,24	5,53	10,77	1,22	17,5	0,66
$EtCO_{2base}$	15	5,14	0,56	5,0	4,41	6,47	0,45
$\Delta EtCO_2$	15	1,39	0,38	1,316	0,91	2,17	0,25

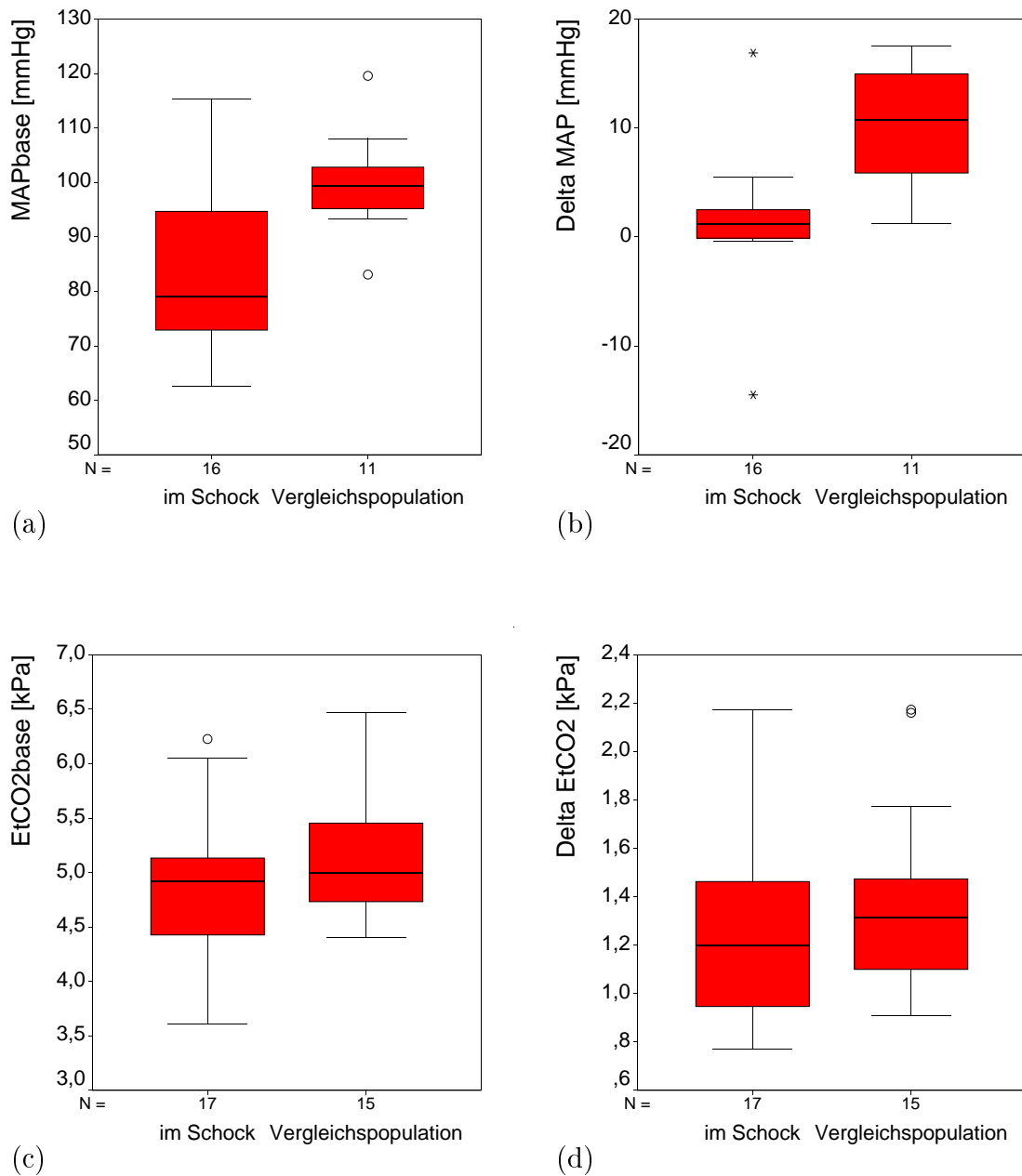


Abb. 4.6: Boxplots des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP und des endtidalen CO_2 -Partialdrucks $EtCO_2$ zu Beginn der Messungen und der Anstiege ΔMAP und $\Delta EtCO_2$ während dem CO_2 -Test bei all den Sepsispatienten mit Messungen in schwerer Sepsis oder septischem Schock ($N = 17$) sowie bei der Vergleichspopulation. (a): MAP_{base} (b): ΔMAP (c): $EtCO_{2base}$ (d): $\Delta EtCO_2$

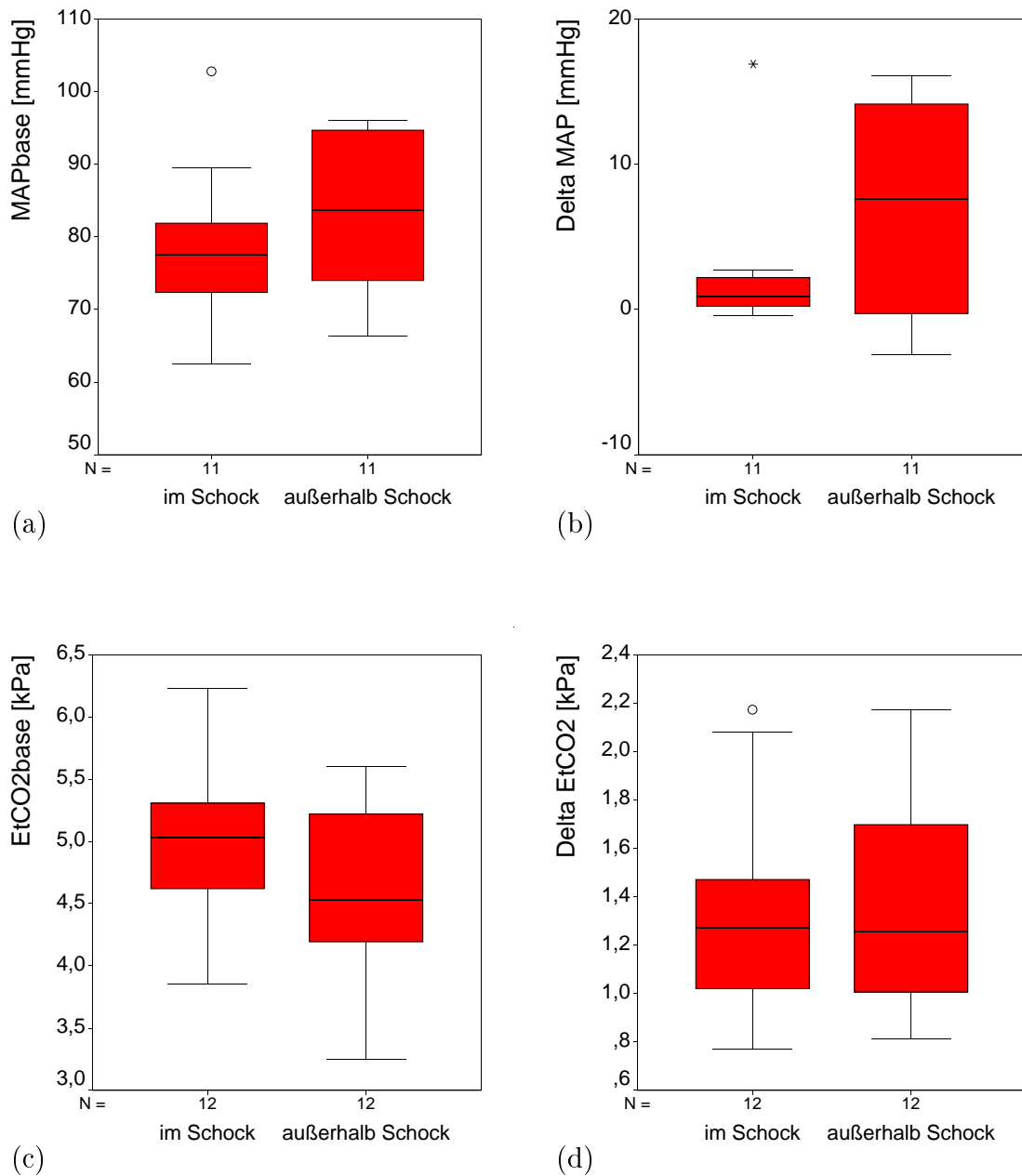


Abb. 4.7: Boxplots des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP und des endtidalen CO_2 -Partialdrucks $EtCO_2$ zu Beginn der Messungen und die Anstiege ΔMAP und $\Delta EtCO_2$ während dem CO_2 -Test bei den Sepsispatienten, die zweifach, also sowohl in als auch außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes gemessen worden sind ($N = 12$). (a): MAP_{base} (b): ΔMAP (c): $EtCO_{2base}$ (d): $\Delta EtCO_2$

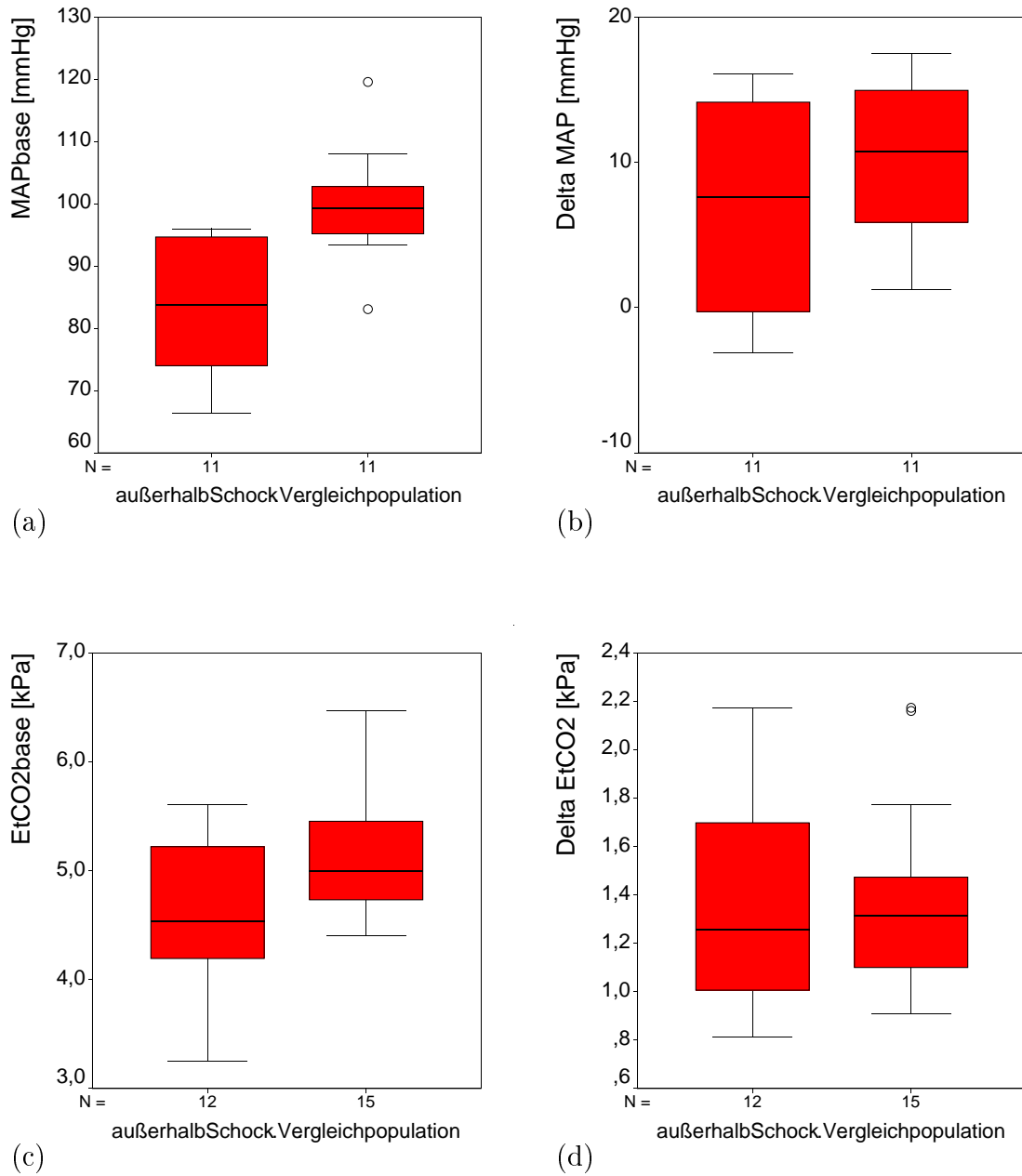


Abb. 4.8: Boxplots des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP und des endtidalen CO_2 -Partialdrucks $EtCO_2$ zu Beginn der Messungen und die Anstiege ΔMAP und $\Delta EtCO_2$ während dem CO_2 -Test bei all den Sepsispatienten mit Messungen außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock ($N = 12$) sowie bei der Vergleichspopulation. (a): MAP_{base} (b): ΔMAP (c): $EtCO_{2base}$ (d): $\Delta EtCO_2$

Tab. 4.8: Statistischer Vergleich des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP_{base} und des endtidalen CO_2 -Partialdrucks $EtCO_{2base}$ zu Beginn der Messungen und der Anstiege ΔMAP und $\Delta EtCO_2$ während dem CO_2 -Test zwischen den Sepsispatienten sowie der Vergleichspopulation im T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test (U-Test) oder Wilcoxon-Test (W-Test) durch Angabe der Signifikanzen p .

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 17) MIT DER VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)			
MAP_{base}	ΔMAP	$EtCO_{2base}$	$\Delta EtCO_2$
T-Test: 0,002	U-Test: 0,000	T-Test: 0,231	T-Test: 0,375

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN IN SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK UND AUSSERHALB DAVON (N = 12)			
MAP_{base}	ΔMAP	$EtCO_{2base}$	$\Delta EtCO_2$
T-Test: 0,027	W-Test: 0,139	T-Test: 0,061	T-Test: 0,913

VERGLEICH DER SEPSISPATIENTEN AUSSERHALB SCHWERER SEPSIS ODER SEPTISCHEM SCHOCK (N = 12) MIT DER VERGLEICHSPOPULATION (N = 19)			
MAP_{base}	ΔMAP	$EtCO_{2base}$	$\Delta EtCO_2$
T-Test: 0,001	T-Test: 0,319	T-Test: 0,043	T-Test: 0,819

4.7 Korrelation zwischen transkranieller Dopplersonographie und Nahinfrarotspektroskopie

Mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) und der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) liegen zwei verschiedenen Meßmethoden vor, die beide die Vasomotorenreserve unter CO_2 -Belastung quantifizieren sollen.

Um zu prüfen, ob sie diese Aufgabe in gleicher Weise erfüllen und ein Zusammenhang zwischen den Werten in der TCD (NCR) und in der NIRS ($CR-HbO_2$, $CR-Hb$, $CR-Hb_{diff}$, $CR-Hb_{total}$) besteht, wurden deren Meßwerte miteinander verglichen und auf Korrelation geprüft. Da bei sämtlichen Gruppen die NCR -Werte keine Normalverteilung aufweisen und die Patientenzahl recht klein ist (< 50), wurden die Korrelationskoeffizienten r nach Spearman und Kendall sowie deren Signifikanz p berechnet.

Zu dieser Berechnung wurde jede Messung gleichwertig mit einbezogen, d.h. sowohl die Messungen in als auch außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schocks sowie die der Vergleichspopulation wurden als einzelner gleichberechtigter Punkt berechnet und im Scatter-Plot aufgetragen. Dabei zeigt es sich, daß 3 von 4 Parametern der NIRS mit der NCR korrelieren. Lediglich bei $CR-Hb_{total}$ konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (s. Abb.4.9 und Abb.4.10 (a)-(c)).

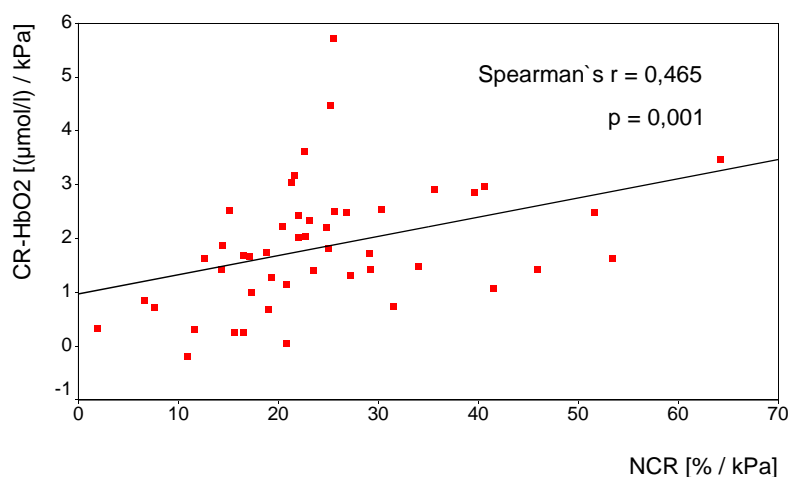


Abb. 4.9: Scatter-Plot des Korrelationstestes zwischen den durch transkranielle Dopplersonographie (TCD) und Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermittelten CO_2 -Reaktivitäten NCR und $CR-HbO_2$. (Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Spearman sowie dessen Signifikanz p)

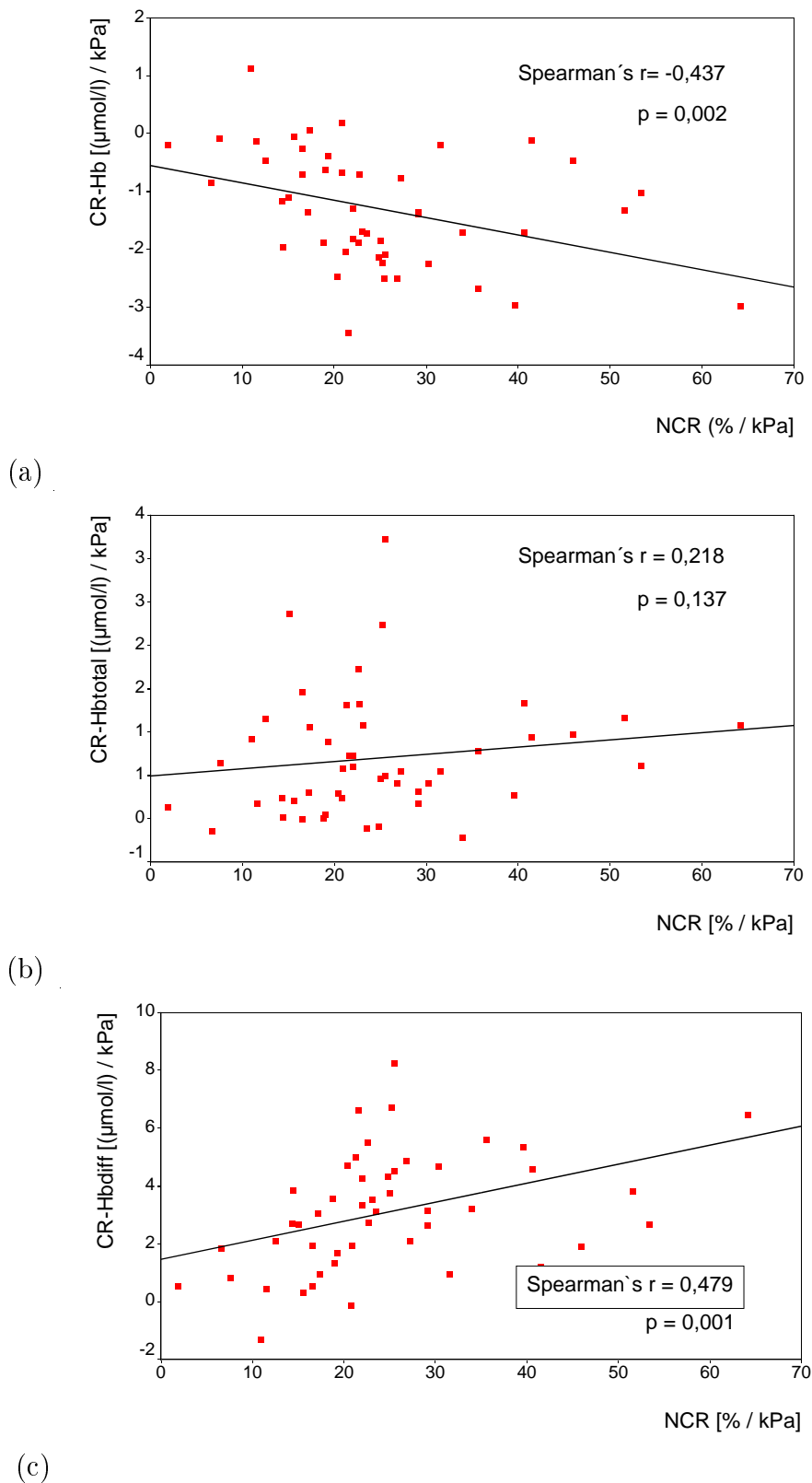


Abb. 4.10: Scatter-Plots der Korrelation-Tests zwischen den durch transkraniellen Doppler (TCD) und den durch Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermittelten Werten. (a): $CR-Hb$ in Abhängigkeit von NCR (b): $CR-Hb_{total}$ in Abhängigkeit von NCR (c): $CR-Hb_{diff}$ in Abhängigkeit von NCR (Angabe der Korrelationskoeffizienten r nach Spearman sowie deren Signifikanzen p)

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Charakterisierung der von uns gemessenen Sepsispatienten hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung werden zu den Zeitpunkten der Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock und außerhalb davon der APACHE-II-Score, MOD-Score und GCS ermittelt. Dabei weisen die Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant schlechtere Werte auf. Die bei 10 von 17 Patienten mit Pulmonalkatheter und COLD gemessenen hämodynamischen Parameter (totaler peripherer Gefäßwiderstand, Herzindex, und zentraler Venendruck) zeigen deutlich die Anzeichen der hyperdynamen Phase des septischen Schockes auf. Bei einem Vergleich der Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie zwischen den Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock, den Patienten außerhalb davon sowie der Vergleichspopulation konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, auch nicht nach Normierung der Blutflußgeschwindigkeit auf einen bei $paCO_2 = 5,33$ kPa zu erwartenden Wert.

Die CO_2 -Reaktivität in der TCD und der NIRS bei den Sepsispatienten in den verschiedenen Sepsisphasen sowie bei der Vergleichspopulation wiesen signifikante Unterschiede auf. Dabei lag die CO_2 -Reaktivität der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant unter der CO_2 -Reaktivität der Vergleichspopulation, wobei dies für die NCR (um 40 % erniedrigt) und die $CR-HbO_2$ (65 % erniedrigt), $CR-Hb$ (81 % erniedrigt) und $CR-Hb_{diff}$ (71 % erniedrigt) zutraf. Lediglich die $CR-Hb_{total}$ unterschieden sich nicht signifikant. In gleicher Weise lag auch die CO_2 -Reaktivität der Sepsispatienten zu dem Meßzeitpunkt in schwerer Sepsis oder septischen Schock signifikant unter der CO_2 -Reaktivität, wie sie die gleichen Patienten außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock aufwiesen (NCR 45 %, $CR-HbO_2$ 62 %, $CR-Hb$ 76 % und $CR-Hb_{diff}$ 68 % erniedrigt). Einzige Ausnahme bildet hier ebenfalls wieder die $CR-Hb_{total}$. Die CO_2 -Reaktivität der Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes lag aber im Bereich der CO_2 -Reaktivität der Vergleichspopulation und zeigte keinen signifikanten Unterschied in allen Parametern. Damit konnte also gezeigt werden, daß die CO_2 -Reaktivität in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant beeinträchtigt ist und daß dieses Phänomen reversibel zu sein scheint, da die CO_2 -Reaktivität außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schocks wieder

im Normbereich der Vergleichspopulation lag.

Bei Betrachtung der mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) als potentiellen Einflussfaktor auf die CO₂-Reaktivität zeigten sich beim Ausgangsblutdruck und Blutdruckanstieg unter CO₂-Test signifikant niedrigere Werte bei den Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock als bei der Vergleichspopulation. Der Blutdruckanstieg unterschied sich auch signifikant zwischen den Messungen der Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock und der Messung der selben Patienten außerhalb davon. Der Ausgangsblutdruck unterschied sich hier nicht signifikant. Bei Betrachtung der Sepsispatienten außerhalb schwerer Sepsis oder septischem Schock und der Vergleichspopulation wiesen der Ausgangsblutdruck und Ausgangs-CO₂-Wert bei den Sepsispatienten außerhalb schwerer Sepsis oder septischen Schocks signifikant niedrigere Werte auf. Da sich hier also doch signifikante Unterschiede fanden, wurde eine weiterführende Analyse angeschlossen, in dem nach einer Korrelation zwischen der CO₂-Reaktivität in der TCD und NIRS und dem Ausgangsblutdruck oder dem Blutdruckanstieg gesucht wurde. Diese Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang nur zwischen dem Blutdruckanstieg und $CR-HbO_2$, $CR-Hb$ und $CR-Hb_{diff}$, alle anderen Parameter einschließlich NCR und MAP_{base} korrelierten nicht miteinander.

Beim Vergleich der CO₂-Reaktivität in den unterschiedlichen Meßmethoden der TCD und NIRS konnte eine signifikante Korrelation zwischen NCR und $CR-HbO_2$ (Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,465$) bzw. NCR und $CR-Hb_{diff}$ ($r = 0,479$), sowie zwischen NCR und $CR-Hb$ ($r = -0,437$) gezeigt werden. NCR und $CR-Hb_{total}$ korrelierten nicht signifikant ($r = 0,218$; $p = 0,137$).

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Kennzeichnend für eine schwere Sepsis und den septischen Schock ist eine Minderung der Organperfusion, welche zu Ischämien und Organdysfunktionen führen kann. Als Ursache dafür sind Veränderungen der hämodynamischen Parameter im systemischen Kreislauf und der Mikrozirkulation anzusehen, wobei für den septischen Schock ein Abfall des totalen peripheren Gefäßwiderstandes und Ansteigen des Herzindex in der hyperdynamen Phase typisch ist. Diejenigen Patienten, welche einem hämodynamischen Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter oder COLD (engl.: computerized oxygen lung water determination) unterzogen worden sind, weisen deutliche hämodynamische Änderungen in dieser Richtung auf. Als Folge davon ist das Organversagen zu sehen, das sich im Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score (APACHE II-Score) und Multi Organ Dysfunktion Score (MOD-Score) der Patienten niederschlägt.

5.2 Zerebraler Blutfluß, zerebrovaskulärer Widerstand und CO₂-Reaktivität unter septischen Bedingungen

Auch das Gehirn ist bei Sepsis von den hämodynamischen Veränderungen mitbetroffen. In mehreren Studien konnte eine Verminderung des zerebralen Blutflusses und des zerebralen O₂-Umsatzes unter septischen Bedingungen festgestellt werden [57, 20, 66, 42, 15]. Wir vermuteten, daß auch die CO₂-Reaktivität der zerebralen Widerstandsgefäße bei der Sepsis gestört und unabhängig von den bei Sepsis nicht

seltenen Blutdruckschwankungen ist, und daß dieser Effekt zu der Entwicklung einer septischen Enzephalopathie beitragen könnte. In unserer Studie konnten wir zeigen, daß die CO₂-Reaktivität bei unseren Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant erniedrigt war gegenüber den Reaktivitäten an denselben Patienten ohne Sepsis und einer gesunden Vergleichspopulation. Außerhalb der schweren Sepsis und des septischen Schockes wiesen unsere Patienten normale Reaktivitäten auf, was ein Vergleich mit den von uns untersuchten Vergleichspersonen und der Literatur zeigt: in den Arbeiten von Smielewski et al. [72] und Terborg et al. [78] wurden ebenfalls durch Messung der Reaktivitäten an gesunden Probanden mit transkranieller Doppelsonographie und Nahinfrarotspektroskopie die CO₂-Reaktivitäten als Maß für die Vasomotorenreserve bestimmt und Referenzwerte erstellt, die sich im Bereich der von uns ermittelten Normalwerte bei den Sepsispatienten und Vergleichspersonen befinden. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, daß unsere Patienten hinsichtlich der CO₂-Reaktivität nicht von der neurologischen Grunderkrankung beeinflusst worden sind, da sie nach der Phase der schweren Sepsis oder des septischen Schockes eine CO₂-Reaktivität im normwertigen Bereich aufweisen bei meist gleichzeitigem Fortbestehen der neurologischen Grunderkrankung. Außerdem wurde stets darauf geachtet, daß bei Affektion einer Hemisphäre durch beispielsweise einen Mediapfarkt die andere gesunde Hemisphäre zur Beurteilung der CO₂-Reaktivität herangezogen wurde.

Eine signifikante Verschlechterung der CO₂-Reaktivität unter septischen Bedingungen wurde auch in Tierexperimenten nachgewiesen, indem eine B-Streptokokken-Sepsis [66] oder ein Endotoxin-Schock [20, 57] ausgelöst und die zerebrale Hämodynamik beurteilt wurde. In allen diesen Studien wurde ebenfalls eine signifikante Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses festgestellt, welche durch ein Ansteigen des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes bedingt zu sein scheint [57]. Diese paradoxe Reaktion der zerebralen Widerstandsgefäße, bei arterieller Hypotonie, Azidose, Hypoxie und Normokapnie mit einer Verengung zu reagieren, obwohl eine Erweiterung zur Kompensation dieser hämodynamischen und metabolischen Defizite weitaus sinnvoller wäre, konnte Parker bei seinen Studien an Hunden mit Sepsis beobachten [57]. Dabei trat dies erst sekundär nach einer ersten Phase mit Verminderung des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes auf, in welcher wahrscheinlich autoregulativ auf den anfänglich erniedrigten zerebralen Perfusionssdruck bzw. arteriellen Blutdruck reagiert wird. Bei Annäherung des zerebralen

Perfusionsdruckes an den Ausgangswert durch Volumentherapie und vasopressorische Medikamente stieg der zerebrovaskuläre Gefäßwiderstand wieder und erreicht nun aber signifikant höhere Werte als zu Beginn des Versuches. Als Ursache für diesen Anstieg des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes werden aktive Prozesse der Gefäßmuskulatur diskutiert, die durch zirkulierende vasoaktive Substanzen bei Sepsis ausgelöst werden könnten oder über einen metabolischen Mechanismus. Hierbei führt eine Verminderung der zerebralen O₂-Metabolisierung durch Verschlechterung der Fähigkeit zur Sauerstoffextraktion und -verwertung bei Sepsis [42, 67, 79] zu einem verminderten zerebralen Blutfluß [17]. Ebenfalls wird auch eine übersteigerte Reaktion der zerebralen Gefäßmuskulatur auf den bei Sepsis erhöhten Sympathikotonus und eine verminderte Reaktion auf vasodilatative Substanzen diskutiert oder passive Prozesse wie z.B. die Steigerung des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes durch die Entstehung von Mikroembolien [57]. Da sich bei unseren Sepsispatienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock mit erniedrigtem totalen peripheren Gefäßwiderstand keine signifikante Veränderung der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit gegenüber den Werten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes bei den gleichen Patienten feststellen ließ, liegt die Vermutung nahe, daß der zerebrale Gefäßwiderstand anders als der totale periphere Gefäßwiderstand auf die septischen Vorgänge im Körper reagiert und nicht parallel zum diesem abnimmt. Es wären sonst bei einem erniedrigten totalen peripheren Gefäßwiderstand auch ein erniedrigter zerebrovaskulärer Gefäßwiderstand und damit eine erhöhte zerebrale Blutflußgeschwindigkeit zu erwarten. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde allerdings eine erhöhte zerebrale Blutflußgeschwindigkeit während Sepsis von Straver et al. 1996 in der transkraniellen Dopplersonographie beobachtet, der dieses am ehesten auf einen Vasospasmus der basalen Hirnarterien zurückführte [76]. In seiner Arbeit wurden die systemischen und die zerebralen hämodynamischen Veränderungen bei Sepsis verglichen. Mittels transkranieller Dopplersonographie quantifizierte er die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie und durch einen Pulmonalarterienkatheter beurteilte er den peripheren systemischen Widerstand. Da die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit unter septischen Bedingungen trotz Abfall des totalen peripheren Widerstandes und auch des mittleren arteriellen Blutdruckes anstieg, während anderen Untersuchungen zufolge der zerebrale gesamte Blutfluß bei Sepsis abnimmt [42, 15], schloß er, daß es zwar am Ort der Messung der zerebrale Blutflußge-

schwindigkeit, also bei den basalen Hirnarterien, zu einem Vasospasmus kommt, welcher die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit erhöht, daß aber gleichzeitig die Blutzufuhr und damit der zerebrale Blutfluß vermindert wird. Er kommt ähnlich wie wir ebenfalls zu dem Schluß, daß die peripheren Widerstandsgefäße anders auf septische Bedingungen und die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten reagieren als die zerebralen Gefäße. Dafür würde auch sprechen, daß Straver et al. in der A. cerebri media eine stärkere Zunahme der zerebrale Blutflußgeschwindigkeit messen konnte als an der ebenfalls mit untersuchten A. carotis interna.

Pollard et al. fanden 1997 bei der Messung des zerebralen Blutflusses mittels der Kety-Schmidt-Methode und des zerebralen Gefäßwiderstandes an gesunden freiwilligen Probanden, denen ein E.coli-Endotoxin-Bolus gegeben (4ng/kg) und die über 5 Stunden beobachtet wurden, keine Beeinträchtigung von zerebralem Blutfluß und dem zerebrovaskulären Gefäßwiderstand, obwohl die Probanden alle systemischen Anzeichen eines hyperdynamen Schockzustandes mit gestiegenem Herzindex und Herzfrequenz und gesunkenem mittleren arteriellen Blutdruck und totalen peripheren Gefäßwiderstand aufwiesen [64]. Dies ist erstaunlich, da bei anderen Untersuchungen des zerebralen Blutflusses an Sepsispatienten ja eine deutliche Verminderung zu verzeichnen war [15, 42]. Es muß aber bei dieser Studie von Pollard berücksichtigt werden, daß die Probanden doch einer recht niedrigen Endotoxindosis ausgesetzt waren und es nur zu einer milden initialen hyperdynamen Phase des septischen Krankheitsbildes gekommen ist, die meßbaren zerebralen Veränderungen sich jedoch wahrscheinlich erst bei höherer Dosis und beginnender Organdysfunktion entwickeln. Außerdem fiel bei dieser Studie auf, daß die zerebrale O₂-Metabolisierungsrate (= zerebraler Blutfluß · arteriovenöse O₂-Differenz) und die zerebrale O₂-Versorgung (= zerebraler Blutfluß · paO₂) während der Endotoxinämie unverändert blieben, obwohl der gesamte auf den ganzen Körper bezogene O₂-Umsatz gestiegen war [64]. Bowton et al. und Maekawa et al. [15, 42] verzeichneten sogar eine erniedrigte zerebrale O₂-Metabolisierungsrate, die unabhängig vom zerebralen Blutfluß, der zerebralen O₂-Versorgung und den systemischen hämodynamischen Verhältnissen zu sein scheint. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die Regulierungsmechanismen, die für eine gleichbleibende O₂- und Nährstoffversorgung im systemischen und zerebralen Kreislauf sorgen sollen, entweder unterschiedlicher Natur sind oder verschiedene Dosis-Wirkungsbeziehungen aufweisen, da bei hyperdynamen systemischen

Veränderungen keine gleichsinnige Veränderung des zerebralen Blutflusses beobachtet werden konnte. Die erniedrigte zerebrale O₂-Metabolisierungsrate ist eventuell auf eine verminderte zerebrale Aktivität oder zelluläre Funktion zurückzuführen, wie sie z.B. durch eine Endotoxinämie ausgelöst werden könnte [64]. Ähnliche Ergebnisse wie Pollard weist eine Studie von Matta et al. 1996 auf. Hierbei wurde bei 10 Patienten mit einem „sepsis syndrome“ nach den Kriterien von Bone et al.(1989) die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit mittels TCD in der Arteria cerebri media gemessen [47]. Wie wir auch ermittelte er die CO₂-Reaktivität über eine Änderung der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie unter paCO₂-Anstieg. Es stellte sich heraus, daß die absolute CO₂-Reaktivität zwar etwas niedriger ausfiel als bei Vergleichspersonen, daß dieser Unterschied sich aber bei Vergleich der relativen bzw. normierten CO₂-Reaktivitäten nicht aufrecht erhalten ließ (zur Berechnung der absoluten und relativen bzw. normierten CO₂-Reaktivität siehe Kap.3.2.4). Auch die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit befand sich im Normbereich. Matta zog in ähnlicher Weise wie Pollard den Schluß aus diesen Ergebnissen, daß die verschiedenen Gefäßsysteme der systemischen und zerebralen Zirkulation eventuell in unterschiedlicher Weise durch den hyperdynamen Schock beeinflußt werden. Es ist hierbei aber wiederum anzumerken, daß sich die Patienten dieser Studie in frühen Stadien der Sepsis befanden und außerdem kein intraindividueller Vergleich mit Messungen an den gleichen Patienten nach der septischen Periode stattfand. Es scheint also eine stadienbezogene Änderung dieser zerebral-hämodynamischen Parameter zu geben, was sich auch bei den Tierexperimenten andeutet, da sich dort im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, der nur wenige Stunden betrug, teilweise Parameter wie der intrakranielle Druck [20] oder der zerebrale Gefäßwiderstand [57] erst niedrigeren Werten näherten und diese dann wieder anstiegen. Da sich die Patienten unserer Studie in einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock befanden, scheint es naheliegend, daß sich unsere Ergebnisse eher mit den Studien an Patienten in schwereren septischen Stadien [15, 42] decken oder mit denen der Tierexperimente, bei welchen gegen Ende des Beobachtungszeitraumes ebenfalls fortgeschrittenen Stadien der Sepsis vorlagen [66, 20, 57]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Matta stellte sich bei uns somit eine signifikante Reduktion der normierten CO₂-Reaktivität um 45 % in schwerer Sepsis oder septischem Schock (MW = 17,56 %/kPa, SD = 10,7) im Vergleich zu der normierten CO₂-Reaktivität an den

Sepsispatienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes (MW = 31,77 %/kPa, SD = 11,81) heraus. Dieses Ergebnis wurde durch die CO₂-Reaktivität in der Nahinfrarotspektroskopie bestätigt. Es kann also davon ausgegangen werden, daß in der Phase der schweren Sepsis oder des septischen Schockes eine signifikante Erniedrigung der CO₂-Reaktivität vorliegt.

5.3 Der mittlere arterielle Blutdruck und die CO₂-Reaktivität

Eine wichtige Einflußgröße auf die CO₂-Reaktivität ist der Blutdruck. So muß man bei einem länger bestehenden Hypotonus von einer Beeinträchtigung der CO₂-Reaktivität ausgehen (s.Kap.2.5). Es konnte aber in zahlreichen Studien gezeigt werden, daß die zerebrale Autoregulation bei mittleren arteriellen Blutdruckwerten im autoregulativen Bereich auch unter septischen Zuständen intakt zu sein scheint. Wie in unserer Studie zeigte sich auch in anderen Studien an Sepsispatienten oder bei Tierexperimenten [42, 66], daß der mittlere arterielle Blutdruck im septischen Zustand erniedrigt ist, er aber wie auch bei uns dank Volumensubstitution und vasoaktiver Medikamente gut im autoregulativen Bereich zwischen 50 und 150 mmHg lag. Straver et al. untersuchte 1996 die Zusammenhänge zwischen systemisch- und zerebral-hämodynamischen Veränderungen im septischen Schock, indem er die hämodynamischen Verhältnisse mittels Pulmonalarterienkatheter und transkranieller Dopplersonographie erfasste [76]. Er konnte dabei aber keine signifikante Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und den Dopplersignalen der A.cerebri media feststellen, so daß seiner Meinung nach die zerebrale Zirkulation im septischen Schock von Blutdruckschwankungen im autoregulativen Bereich unabhängig ist. Im selben Jahr untersuchten auch Matta et al. den Einfluß des mittleren arteriellen Blutdrucks auf die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit unter septischen Bedingungen, indem er diese mittels transkranieller Dopplersonographie bei steigendem Blutdruck untersuchte. Den Blutdruckanstieg erreichte er durch eine Phenylephrin-Infusion. Bei einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes von 75 mmHg (SD = 11 mmHg) auf 98 mmHg (SD = 10 mmHg) konnte er keine signifikante Veränderung der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie feststellen [47]. Bei der Studie von Bowton et al., in der mit Hilfe der ¹³³Xe-Clearance

Methode der zerebrale Blutfluß an 9 Patienten in Sepsis untersucht wurde, konnte zwar der schon oben erwähnte Rückgang des zerebralen Blutflusses bei Sepsis beobachtet werden, aber keinerlei Korrelation des zerebralen Blutflusses zu Blutdruckänderungen [15]. Genau dies hatten etwas früher auch schon Ekström et al. und Parker et al. erkannt, die ebenfalls keine Beeinflussung des zerebralen Blutflusses durch den mittleren arteriellen Blutdruck beobachten konnten bei deutlich erniedrigter CO₂-Reaktivität im septischen Schock [20, 57]. Rudinsky untersuchte 1996 den Zusammenhang zwischen Autoregulation und CO₂-Reaktivität während Sepsis, indem er zwei Tiergruppen durch eine B-Streptokokkeninfusion künstlich in die Sepsis versetzte und bei einer dritten Kontrollgruppe mittels eines aufblasbaren Ballons im linken Vorhof gleiche Bedingungen hinsichtlich mittleren arteriellen Blutdruck und Cardiac output wie bei den infizierten Tieren schuf und nun die CO₂-Reaktivität bei allen Gruppen bestimmte [66]. Es zeigte sich, daß die CO₂-Reaktivität bei der Kontrollgruppe ohne Streptokokkeninfusion aber mit dem gleichen erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck und Cardiac output nicht beeinflußt war und somit die verminderte CO₂-Reaktivität bei den ersten beiden Gruppen doch durch septische Vorgänge bedingt zu sein scheint und nicht durch einen erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck.

Die Erkenntnisse aus den verschiedenen Studien decken sich mit unserer Beobachtung. Auch bei uns korreliert der Ausgangsblutdruck nicht mit den CO₂-Reaktivitäten in der transkraniellen Dopplersonographie und der Nahinfrarotspektroskopie. Den Gefäßen scheint bei einem mittleren arteriellen Blutdruck im autoregulativen Bereich genug Spielraum zu bleiben, um auf eine CO₂-Änderung angemessen zu reagieren. Eine verminderte CO₂-Reaktivität bei der Sepsis ist also nicht auf den erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck zurückzuführen, sondern muß mit anderen pathogenetischen Vorgängen bei Sepsis assoziiert sein.

Da sowohl die Autoregulation als auch die CO₂-Reaktivität ein Maß für die Vasomotorenreserve sind und ihnen die gleichen physiologischen Prozesse zugrunde liegen, jedoch die Autoregulation im Gegensatz zur CO₂-Reaktivität in der Sepsis intakt ist, scheint es, daß die physiologischen Mechanismen bei diesen Vorgängen eine unterschiedliche Gewichtung besitzen. Bei der Autoregulation würde dann möglicherweise der myogene Faktor (druckabhängige Dilatation oder Konstriktion der Gefäßmuskulatur) im Vordergrund stehen und bei der CO₂-Reaktivität der metabolische Faktor (CO₂

strömt in die Zellen ein und führt über pH-Wert Verminderung zu Vasodilatation). Dadurch könnten bei der Sepsis durch die Freisetzung von Endotoxinen und Zytokinen der metabolische Mechanismus und damit die CO₂-Reaktivität beeinflusst werden, die Autoregulation jedoch nur wenig oder gar nicht.

Weiterhin zeigte sich bei uns jedoch eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruck unter dem CO₂-Test und den Nahinfrarotspektroskopie-Reaktivitäten $CR-HbO_2$, $CR-Hb$ und $CR-Hb_{diff}$, während sich diese Korrelation zu der normierten CO₂-Reaktivität nicht fand. In der Literatur konnten nur wenig Aussagen über das Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruckes während des CO₂-Testes und dessen eventuellen Einfluß auf die CO₂-Reaktivität gefunden werden. Dieser Effekt scheint aber recht klein zu sein, da er nur in der Nahinfrarotspektroskopie und nicht in der transkraniellen Dopplersonographie auftritt. Dafür ist wahrscheinlich die unterschiedliche Erfassung und Berechnung der Reaktivitäten in den beiden Geräten verantwortlich. Kleine Änderungen fallen bei der absoluten Berechnungsweise in der Nahinfrarotspektroskopie viel stärker ins Gewicht als in der relativen Berechnungsweise der transkraniellen Dopplersonographie (zur Berechnung s. Kap. 3.2.4). Daraus könnte man schlußfolgern, daß die Nahinfrarotspektroskopie für Erfassung minimaler Veränderungen geeigneter ist als die transkranielle Dopplersonographie. Außerdem wäre dann die Nahinfrarotspektroskopie auch eher in der Lage, über das Gehirngewebe direkte Aussagen zu machen, indem es eben auch kleinere Änderungen „vor Ort“ erfasst. Die transkraniellen Dopplersonographie misst ja nur indirekt die Summation dieser kleinsten Änderungen durch Beurteilung des zuführenden Gefäßes.

Da ein Einfluß von dem Blutdruckanstieg während des CO₂-Testes auf die CO₂-Reaktivität vorzuliegen scheint im Gegensatz zur Unabhängigkeit von Ausgangsblutdruck und CO₂-Reaktivität, liegt die Vermutung nahe, daß sich die Widerstandsgefäße im Gehirn an langfristige Blutdruckverschiebungen adaptieren können und dann unbeeinflusst vom mittleren arteriellen Blutdruck auf eine CO₂-Änderung im Blut reagieren können. Ändert sich dagegen der Blutdruck rasch und gleichzeitig mit dem $paCO_2$, könnte die Autoregulation zu langsam sein und der Blutdruckanstieg die CO₂-Reaktivität beeinflussen.

Eine weitere Erklärung für die Differenz zwischen der Korrelation des Blutdruckanstieges zu der normierten CO₂-Reaktivität und den Reaktivitäten in der Nahinfra-

rotspektroskopie könnte der Einfluß der Hautdurchblutung sein. Diese steigt eventuell druckpassiv mit dem steigenden Blutdruck an und führt trotz unbeeinflusstem zerebralem Blutfluß zu Verstärkung des Nahinfrarotspektroskopie-Signals [71] aber nicht des Dopplersonographie-Signals.

Damit könnte eine geringgradige Beeinflussung der CO₂-Reaktivität durch den Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruck unter steigendem paCO₂ vorliegen. Unter Berücksichtigung unserer Daten und den schon erläuterten Ergebnissen in der Literatur ist es aber sehr unwahrscheinlich, daß der zerebrale Blutfluß oder die CO₂-Reaktivität von dem bei Sepsis erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck beeinflusst werden. Es ändert sich somit nichts an der Aussage, daß die CO₂-Reaktivität in schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikant beeinträchtigt ist.

5.4 Katecholamine und die CO₂-Reaktivität in der Sepsis

Nicht ganz zu vernachlässigen ist auch der Einfluß der vasopressorischen und inotropischen Medikamente auf die Vasomotorenreserve. Die Angaben über einen Zusammenhang zwischen diesen in der Intensivmedizin oft verwendeten Medikamenten und der Vasomotorenreserve sind in der Literatur gering. So gibt es Untersuchungen über das Verhalten der zerebralen Widerstandsgefäße unter elektrischer Stimulation der α -adrenergen perivaskulären sympathischen Nerven, die eine Reduktion des zerebralen Blutfluß hervorriefen, auch wenn eine starke Vasodilatation bei Hyperkapnie vorlag [18]. Paulson et al. gehen davon aus, daß diese sympathische perivaskuläre Innervation v.a. an den größeren zerebralen Gefäßen vorhanden ist, diese aber in der Peripherie und im Gewebe abnimmt. Somit würden sich bei sympathischer Stimulation die großen Gefäße kontrahieren und die kleineren Widerstandsgefäße sich kompensatorisch im Sinne der autoregulatorischen Reaktion bei gesunkenem Perfusionsdruck hinter den großen Gefäßen weiten [58]. Zu erwarten wäre somit bei den Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock, daß durch die Therapie mit Noradrenalin und Dobutamin eine Kontraktion der großen zerebralen Gefäße und dadurch auch eine Blutflußgeschwindigkeitssteigerung in der A. cerebri media ausgelöst würde. Dies konnten wir jedoch nicht bestätigen, da sich ja die Blutflußgeschwindigkeit unter Normokapnie bei unseren

Patienten in der Messung in schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht signifikant von der basalen Blutflußgeschwindigkeit bei den denselben Patienten außerhalb der schweren Sepsis oder des septischen Schockes unterscheidet, wo keine vasopressorischen Medikamente mehr nötig waren.

Bei einer Studie an Schafen mit Sepsis wurden von Booke et al. die Therapien mit Norepinephrin und mit Inhibitoren der NO-Synthetase bezüglich der Effektivität in der hyperdynamischen Phase der Sepsis verglichen [14]. Dabei mußte die Norepinephrindosis kontinuierlich gesteigert werden, um einen konstanten Blutdruck zu erhalten, so daß diese Autoren von einer verminderten Sensitivität der Widerstandsgefäße auf Katecholamine unter septischen Bedingungen ausgehen. In einer anderen Studie von White et al. wurde Noradrenalin verwendet, um bei einer Kontrollgruppe gesunder Personen vergleichbar erhöhte Blutdrücke zu erzeugen wie bei einer anderen Gruppe gesunder Personen, die eine L-NMMA-Infusion erhielt [83]. Bei L-NMMA handelt es sich um einen Inhibitor der NO-Synthetase und es wurde dessen Effekt auf den zerebralen Blutfluß und die CO_2 -Reaktivität untersucht. Auf die Zusammenhänge zwischen NO und einer dadurch bedingten potentiellen Vasodilatation bei Sepsis wird im nächsten Abschnitt noch eingegangen. Es zeigte sich bei der mit Noradrenalin behandelten Kontrollgruppe, daß sich die CO_2 -Reaktivität unter NA nicht signifikant änderte, wodurch White dessen Einfluß auf die CO_2 -Reaktivität als unwahrscheinlich ansah. Dies alles entkräftete natürlich nicht vollständig den Einfluß solcher Medikamente auf die Vasomotorenreserve, so daß in dieser Richtung sicher weitere Studien sinnvoll wären. Nicht zuletzt sind es jedoch gerade diese vasopressorischen und inotropischen Medikamente, die bei schwerer Sepsis oder septischem Schock einem ausgedehnten Blutdruckabfall unter die Autoregulationsgrenze vorbeugen, was mittelbar eine Reduktion der CO_2 -Reaktivität bewirken würde.

5.5 Die Stickstoffmonoxid-Synthetase (NOS)

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien über die NO-Synthetase und ihre Inhibitoren unternommen. NO scheint als schon lange bekannter Vasodilatator eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Blutfluß und Widerstandsänderungen von Gefäßen in vielen Organen zu spielen. Dabei kann man drei Isoformen dieses Enzymes unterschei-

den: zum einen die neuronale NOS, die vorwiegend in Zellen des ZNS gebildet wird, die induzierbare NOS, welche durch entzündlich Stimuli induziert wird und die endotheliale NOS, die ständig in den Endothelzellen gebildet wird und wohl maßgeblich zum Grundtonus der Gefäße beiträgt [55]. In Bezug auf die Pathogenese der Vorgänge bei Sepsis ist die induzierbare Form besonders interessant. So gibt es in einigen Studien Hinweise darauf, daß während Sepsis eine massive NO-Produktion durch die induzierbare NOS stattfindet, die zu den typischen hyperdynamischen Veränderungen der Hämodynamik mit sinkendem totalen peripheren Gefäßwiderstand und steigendem Herzindex führt [13, 5, 4, 55]. Dabei konnte die Induzierbarkeit der NOS durch Lipopolysaccharide und Cytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 und Interferon- γ in Endothelzellen, Muskelzellen der Gefäße, Makrophagen und verschiedenen Gewebezellarten nachgewiesen werden [37]. So konnten Avontuur et al. 1997 an Herzen von Endotoxin-behandelten Ratten eine massive Vasodilatation mit erhöhten koronaren Blutfluß beobachten und eine signifikant verminderte Autoregulation an den Koronararterien der nun isolierten Herzen. Eine Infusion mit N-nitro-L-Arginin, einem kompetitiven Inhibitor der NOS, konnte diese durch das Endotoxin ausgelösten Effekte vollständig antagonisieren, so daß keine Unterschiede mehr zu der Kontrollgruppe bestand. Dies legt die Beteiligung von NO und somit auch der NOS an den beobachteten hämodynamischen Veränderungen nahe [5]. Ähnliche Ergebnisse konnte Avontuur auch bei einem Patienten im septischen Schock machen, der eine kontinuierliche Infusion von N-nitro-L-arginin-methyl-ester (L-NAME, ebenfalls kompetitiver NOS-Inhibitor) erhielt. Bei dadurch erhöhtem mittleren arteriellen Blutdruck und verdoppeltem totalen peripheren Gefäßwiderstand konnte die Katecholamindosierung reduziert werden. Ein dabei aufgetretener Abfall des Herzindex sowie die Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus durch Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes um etwa das fünffache zwangen jedoch zum Abbruch des Experimentes. Diese Studie zeigt also, daß auch beim Menschen NO als Mediator für die sepsisbegleitende Vasodilatation maßgeblich zu sein scheint, die Verwendung von NOS-Inhibitoren in der Klinik zum jetzigen Zeitpunkt wegen der Nebenwirkungen aber noch fraglich erscheint [4]. Allerdings gibt es auch einige Studien, die eine Reduktion des Blutflusses durch Vasokonstriktion unter NOS-Inhibition auch bei nicht-septischen Bedingungen feststellen konnten [13, 48, 83]. Dies wird sehr wahrscheinlich an der Unspezifität der NOS-Inhibitoren liegen, so daß

neben der induzierbaren auch die endotheliale Form der NOS, welche ja zum großen Teil für den basalen Gefäßtonus unter normalen Bedingungen zuständig ist, inhibiert wird. Von Okamoto et al. wurden dann auch der Einfluß des NO auf den zerebralen Blutfluß unter septischen Bedingungen untersucht. Dazu injizierte er Ratten intraventrikulär ein Lipopolysaccharid als Endotoxin und beobachtete neben einer Induktion der Cyclooxygenase-2 auch die Induktion der induzierbaren NOS [55]. Dies führte zu einer vermehrten Expression von vasodilatierenden Prostanoiden und NO und somit zu einem dosisabhängigen Anstieg des zerebraler Blutfluß. Eine Infusion mit Aminoguanidin (Inhibitor der induzierbaren NOS) oder NS-398 (Cyclooxygenase-2-Inhibitor) bewirkte wieder das Gegenteil und erniedrigte den zerebraler Blutfluß auf die Hälfte. Auch eine Behandlung mit Dexamethason vor und nach Lipopolysaccharid-Gabe konnte über eine Induktionshemmung von der induzierbaren NOS und Cyclooxygenase-2 einen Anstieg des zerebraler Blutfluß unter Lipopolysaccharid abschwächen. Da systemisch verabreichtes Lipopolysaccharid zu einer arteriellen Hypotension führt, wurde es intraventrikulär verabreicht, um den Effekt des Hypotonus auf den zerebraler Blutfluß auszuschließen. Der von Okamoto beobachtete Anstieg des zerebraler Blutfluß unter Endotoxinämie steht im Gegensatz zu den weiter vorne erwähnten Studien, bei denen unter Sepsis ein erniedrigter zerebraler Blutfluß festgestellt worden war. Eine Möglichkeit für diesen Widerspruch wären die verschiedenen Phasenzugehörigkeiten der Studien bezüglich der Abläufe unter Sepsis. Denkbar wäre beispielsweise eine Änderung des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes, der zu Beginn der Sepsis oder der schweren Sepsis erst abnehmen und dann später wieder zunehmen könnte, wie dies Parker et al. beobachteten [57]. Daraus könnte dann auch zuerst ein Anstieg des zerebraler Blutfluß und dann ein Abfall desselben folgen. Es wird dadurch deutlich, wie wichtig die Benutzung eines einheitliches Systems zur Stadieneinteilung bei Sepsis wäre, um nur genau die Ergebnisse von Studien vergleichen zu können, die in vergleichbaren Stadien im Ablauf einer Sepsis unternommen worden sind. So ist die Beobachtung von Okamoto et al. an den Ratten sehr wahrscheinlich in der primären hyperdynamischen Phase der Sepsis gemacht worden, während die Studienergebnisse von beispielsweise Bowton et al. oder Maekawa et al. wahrscheinlich erst in der sekundären hypodynamischen Phase erhoben worden sind oder in leichteren Stadien der Sepsis, in denen bei geringerer Endotoxinämie nur wenig NOS induziert worden ist. Natürlich ist auch an die Meßmethodik

und die von ihr repräsentierten Gehirnabschnitte zu denken. So scheint es Unterschiede im Einfluß der induzierbaren NOS auf den Blutfluß bezüglich verschiedener Gehirnregionen zu geben [48], indem eine lokale Blutflußmessung ganz andere Ergebnisse liefern kann als eine global Beurteilung des Blutflusses. Insgesamt muß man aber doch feststellen, daß die Ergebnisse in der Literatur teilweise recht widersprüchlich sind und von vielen Autoren eine unterschiedliche Sensitivität der induziebaren NOS auf entzündliche Stimuli und eine unterschiedliche Expression der NOS bei verschiedenen Spezies und auch bei verschiedenen Organsystemen innerhalb einer Spezies angenommen wird [4, 83, 48].

Wie schon erwähnt, scheint eine Beeinflussung der Autoregulation bei Sepsis durch die induzierbare NOS vorzuliegen, indem die NO-Erhöhung unter Sepsis der druckbedingten Vasokonstriktion entgegenwirkt. Dies konnten beispielsweise von Avontuur 1997 an isolierten Rattenherzen nachgewiesen werden [5], indem der koronare Blutfluß bei steigendem Perfusionsdruck bei Endotoxin-vorbehandelten Herzen und einer Kontrollgruppe gemessen wurde. Dabei zeigte sich bei steigendem Perfusionsdruck von 20 bis 70 mmHg eine deutlich eingeschränkte Autoregulation der Endotoxin-Gruppe, indem der koronare Blutfluß viel deutlicher anstieg als bei der Kontrollgruppe. Über 70 mmHg zeigte sich dann kein signifikanter Unterschied mehr. N-nitro-L-Arginin, ein NOS-Inhibitor, konnte die Autoregulation bei den Endotoxin-vorbehandelten Herzen entscheidend verbessern. Hierbei wurde allerdings nur die Grenze der Autoregulation nach oben untersucht und kein Versuch mit sinkendem Perfusionsdruck unternommen, so daß über das Verhalten der Autoregulation bei sepsisbedingter Hypotonie eigentlich keine Aussagen getroffen werden können. Jones et al. untersuchte dagegen die untere Grenze der Autoregulationskurve unter N-nitro-L-Arginin. Dabei wurde der zerebraler Blutfluß von Ratten unter kontinuierlichem Blutdruckabfall, welcher durch kontrollierte Hämorrhagien ausgelöst wurde, von 100 auf 40 mmHg gemessen [36]. N-nitro-L-Arginin verschob die untere Grenze der Autoregulationskurve dabei deutlich zu höheren Werten, so daß NO zumindest einer der bei der Autoregulation beteiligten Vasodilatoren im hypotonen Bereich sein muß. Es könnte vermutet werden, daß durch den bei Sepsis offenbar massiven Anstieg von NO die Gefäße im Zuge der daraus resultierenden Vasodilatation zu wenig Dilatationsreserve für größere Blutdruckabfälle zur Verfügung haben. Dafür würde auch die Arbeit von Tymil et al. sprechen, der bei Ratten in Sepsis

eine beeinträchtigte Vasodilatation der Kapillaren und Arteriolen im Skelettmuskel auf lokal appliziertes Acetylcholin beobachtete [80]. Durch Aminoguanidin, einen Inhibitor der induzierbaren NOS, konnte diese beeinträchtigte Funktion wieder normalisiert werden. Bei Sepsis könnten sich so Blutdruckabfälle in den unteren Bereich der Autoregulationskurve direkt auf den zerebralen Blutfluß auswirken und nicht mehr kompensiert werden. Dieser Mechanismus könnte eine der Hauptursachen für die Entstehung der septischen Enzephalopathie sein. Interessant ist nun natürlich auch ein eventueller Zusammenhang zwischen sepsisinduzierter NOS und der CO₂-Reaktivität. McPhearson untersuchte 1995 den basalen zerebralen Blutfluß und zerebralen Blutflußanstieg unter erhöhtem CO₂ an gesunden Primaten und verwendete auch L-NAME zur Inhibition der NOS, um so einen Zusammenhang zwischen CO₂-Reaktivität und NOS zu eruieren [48]. Um einen Einfluß von eventuellen Blutdruckanstiegen unter L-NAME-Infusion auf die CO₂-Reaktivität auszuschließen, hielt er den mittleren arteriellen Blutdruck unter entsprechenden Aderlässen konstant. Wie erwartet zeigte sich unter L-NAME eine Reduktion des basalen zerebralen Blutfluß in allen mit der Mikrosphären-Technik untersuchten Gehirnregionen. Dabei wurde die CO₂-Reaktivität bei konstantem mittleren arteriellen Blutdruck und zerebralem Perfusionsdruck jedoch lediglich im Kortex um ca. 30 % abgeschwächt, in allen anderen Gehirnregionen wie Kleinhirn, Nucleus caudatus, weißer Substanz etc. nicht. In einer anderen Studie von White et al. wurde an gesunden Versuchspersonen ebenfalls der zerebraler Blutfluß und die Blutflußgeschwindigkeit in der mittleren Zerebralarterie in Ruhe und unter CO₂-Anstieg sowie unter NOS-Inhibition mit L-NMMA untersucht [83]. Interessanterweise zeigte sich dabei unter L-NMMA zwar eine Reduzierung des zerebralen Blutflusses, die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media änderte sich jedoch nicht. White zog daraus den Schluß, daß es unter L-NMMA wahrscheinlich zu einer Vasokonstriktion der mittleren Zerebralarterie gekommen ist. Bezüglich der CO₂-Reaktivität zeigte sich unter L-NMMA kein signifikanter Unterschied vor und nach L-NMMA-Infusion, so daß auch hier vermutet wird, daß die basale NO-Produktion zwar für den Grundtonus der Gefäße und somit den zerebraler Blutfluß wichtig ist, daß dessen Beitrag zur CO₂-Reaktivität aber wahrscheinlich doch recht gering ist.

5.6 Die septische Enzephalopathie

Bei der septischen Enzephalopathie handelt es sich um ein Krankheitsbild, das oft schon in der Anfangsphase einer Sepsis beobachtet werden kann und das bei Überleben des Patienten vollständig reversibel sein kann. Jedoch zeigte sich in verschiedenen Studien eine deutlich erhöhte Mortalität des septischen Krankheitsbildes bei Vorliegen einer septischen Enzephalopathie [73, 19, 89, 43]. Da sich unsere Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock jedoch unter dem Einfluß sedierender Medikamente befanden, kann über das Vorliegen einer septischen Enzephalopathie mit dem Hauptsymptom einer verminderten Bewußtseinslage bei unseren Patienten keine Aussage gemacht werden. Allerdings könnte die von uns beobachtete eingeschränkte CO₂-Reaktivität während schwerer Sepsis oder septischem Schock auch in früheren Stadien vorhanden sein, so daß sie durchaus zur Pathogenese der septischen Enzephalopathie beitragen könnte. Da noch nicht klar ist, ob Patienten mit septischer Enzephalopathie hämodynamisch eher durch Blutdruckabfälle besonderen Grades oder Frequenz oder durch eine Beeinträchtigung der CO₂-Reaktivität charakterisiert sind, wäre eine weitere prospektive Studie in dieser Richtung, bei der gezielt nach einem gleichzeitigen Auftreten von reduzierter CO₂-Reaktivität und septischer Enzephalopathie geforscht wird, sicher sinnvoll. Die Rolle des Blutdrucks bei septischer Enzephalopathie wurde beispielsweise bei Wijdicks et al. näher beleuchtet, der in einer retrospektiven Studie an 84 Sepsispatienten nach den aussagekräftigsten Variablen suchte, die mit einer septischen Enzephalopathie vergesellschaftet waren [85]. Bei den 14 Patienten, bei denen eine septische Enzephalopathie diagnostiziert worden war, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der septischen Enzephalopathie und einem bestimmten Organversagen nur bei dem kardiovaskulären System. Dabei wurde ein Versagen angenommen, wenn der mittlere arterielle Blutdruck nur unter einer Therapie mit Dopamin über 75 mmHg gehalten werden konnte. Interessanterweise lag der mittlere arterielle Blutdruck aber doch größtenteils über 60 mmHg und damit im autoregulativen Bereich, so daß man folgende Überlegungen bezüglich der Rolle der Vasomotorenreserve anstellen kann: entweder die Autoregulation ist während Sepsis beeinträchtigt, so daß häufigere kurzfristige Blutdruckabfälle in den unteren Bereich der Autoregulationskurve nicht kompensiert werden können und bei sonst akzeptablem mittlerer arterieller Blutdruck

mit intakter Autoregulation (s. Kap. 5.3) bereits zu ischämischen Schäden im Gehirn führen. Oder es sind noch andere Pathomechanismen involviert wie beispielsweise eine verminderte CO_2 -Reaktivität, die zusammen mit niedrigen Blutdruckwerten auch noch innerhalb des Autoregulationsbereiches und bei intakter Autoregulation zu den ischämischen Schädigungen führen könnte. Eine signifikante Korrelation zwischen arterieller Hypotension und Schweregrad der septischen Enzephalopathie konnte auch noch von einigen anderen Autoren bestätigt werden [75], die allerdings bei dem geringen Ausmaß dieser Erniedrigung des mittlerer arterieller Blutdruck dies als Ursache der septischen Enzephalopathie für unwahrscheinlich hielten [89]. Eidelman et al. konnten eine solche Korrelation nicht sehen und beobachteten dafür eine signifikante Korrelation zwischen pathologisch erhöhten Serum-Harnstoff, Serum-Kreatinin und -Bilirubin und der Entwicklung einer septischen Enzephalopathie, so daß sie eher von einer metabolischen Genese der septischen Enzephalopathie bei Leber- und Nierenversagen ausgingen [19]. Daneben werden eine Reihe von weiteren Ansatzpunkten diskutiert wie der direkte Einfluß der Erreger oder Endotoxine auf das ZNS, Wirkung von Zytokinen, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Änderung des Aminosäure- und Transmittermusters im ZNS oder auch der toxische Einfluß von Medikamenten. Für weitere Erläuterungen in diese Richtung s. Kap. 2.4.2.

Bei all dem ist es bemerkenswert, daß bei der septischen Enzephalopathie zerebrale Funktionsstörungen auftreten, aber in bildgebenden Verfahren oder bei histopathologischen Untersuchungen wenig und eher widersprüchliche Hinweise für die Pathogenese der septischen Enzephalopathie gefunden werden können. So fanden Maekawa et al. bei 6 Patienten mit septischer Enzephalopathie im kraniellen CT in der Hälfte der Fälle leichte Atrophien, die aber auch dem Alter der Patienten zugeschrieben werden könnten. Bei den anderen Patienten zeigte das kranielle CT keine Auffälligkeiten [42]. Dies konnte die Studie von Jackson et al. unterstützen, der bei sieben von 12 Patienten mit septischer Enzephalopathie die CT-Aufnahmen beurteilte, von denen 6 mit Kontrastmittel durchgeführt worden waren [34]. Bei einem Vergleich von bildgebender Diagnostik und neuropathologischen Untersuchungen zeigte es sich aber, daß doch ein vermehrtes Vorkommen von multiplen Mikroabszessen bei unauffälligem CT zu verzeichnen war [34, 88, 59]. Jackson et al. beschrieb dies bei 8 von 12 Patienten mit schwerer septischer Enzephalopathie und Young bei einem von vier autopsierten Pati-

enten. Pendlebury untersuchte eine große Anzahl von 1728 Autopsien mit Sepsis, wobei er in 24 Fällen Mikroabszesse vorfand. Mikroabszesse kennzeichnen allerdings die embolische Herdenzephalitis, die eine Differentialdiagnose zur Septischen Enzephalopathie darstellt und ausgeschlossen werden muß. Bei den identifizierten Erregern handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* und als Ursprungsort dieser bakteriellen Embolien war meist die Lunge anzusehen [59].

Alle anderen pathologischen Befunde waren sehr gemischt und es wurden neben Proliferationen von Astrozyten und Mikroglia, *Purpura cerebri*, multiplen kleinen Hämorrhagien der weißen Substanz und zentraler pontiner Myelinolyse auch kleine Grenzoneninfarkte oder ischämische Läsionen bzw. ischämisch bedingte Zelltransformationen gefunden [89, 88, 59, 34]. Da außer den Mikroabszessen kaum übereinstimmende pathologische Befunde erhoben werden konnten und diese auch nur in einem geringen Prozentsatz auftraten, muß man doch eher davon ausgehen, daß die Symptome der septischen Enzephalopathie nicht auf groben strukturellen Veränderungen des Gehirns beruhen, sondern vermutlich mehr auf einem komplexen Zusammenspiel von temporären Mikrozirkulationsstörungen, reduziertem Energieverbrauch [42] und vermutlich metabolischen Faktoren. Ein selektiver Untergang einzelner Nervenzellen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da dieser konventionellen bildgebenden Verfahren entgeht. So fanden Papadopoulos et al. kürzlich bei Untersuchungen an Schweinen in Sepsis, die 8 Stunden nach Induktion einer faekalen Peritonitis getötet und deren Gehirn dann licht- und elektronenmikroskopisch untersucht worden ist, neuronale Schädigungen und eine Unterbrechung astrozytärer Zellverbindungen bei einer großen Anzahl der Tiere [56].

5.7 Therapie der Sepsis und der SE

Es stellt sich nun die Frage, wo bei der Sepsis und der septischen Enzephalopathie die therapeutischen Ansatzpunkte liegen. Die komplexen pathogenetischen Abläufe, die zur Sepsis und schließlich zum septischen Schock führen, legen schon die Vermutung nahe, daß sich die Therapie verschiedener Ansatzpunkte bedienen muß, um zum Erfolg zu führen. So kommt der antimikrobiellen Therapie gewiß ein großer Stellenwert zu, jedoch zeigen sich hier schon erste Grenzen, weil aufgrund unbemerkter Infektionsherde, seltener oder resistenter Keime und Mischinfektionen die richtige Auswahl des

Antibiotikums oft nicht gelingt und mit dem weit verbreiteten Einsatz eines initialen Breitspektrumantibiotikums multiple Resistenzen geschaffen worden sind. Neben dieser spezifischen Therapie gegen das auslösende Agens sind nun die Therapiestrategien, welche sich gegen die Symptome der Sepsis richten, von vergleichbarer Wichtigkeit, insbesondere auch bei Patienten mit einer SIRS wie beispielsweise bei schwerer Pankreatitis, welche die gleichen biochemischen und pathophysiologischen Veränderungen aufweisen wie die Sepsispatienten. Es gibt nun viele therapeutischen Erwägungen, die sich von der Auswahl der passenden Beatmungsform, der Entscheidung zwischen enteraler oder parenteraler Nahrung verschiedener Zusammensetzungen und der Therapie von Hypo- oder Hyperthermien bis zur medikamentösen Therapie erstreckt. Es soll hier jedoch hauptsächlich auf die Therapie der Zirkulationsstörungen und Beeinträchtigungen des O_2 -Transportes bei Sepsis eingegangen werden, die vermutlich großen Anteil an der Entwicklung der septischen Enzephalopathie haben. Grundsätzlich kann man davon ausgehen, daß in den meisten Organen unter normalen Umständen ein größerer Blutfluß vorliegt, als es für die benötigte O_2 -Versorgung nötig wäre. Der relative O_2 -Verbrauch der Zellen kann bei sinkender O_2 -Versorgung meist kompensatorisch bis zu einer gewissen Grenze gesteigert werden, so daß die Zellen trotzdem adäquat weiter ihre Aufgabe erfüllen können [46]. Sinkt die O_2 -Versorgung allerdings weiter, kommt es zu ischämischen Schäden. Bei Sepsis liegen die Störungen vor allem im Bereich der Mikrozirkulation. Im klinischen Alltag wird jedoch meist versucht, eine Normalisierung der pathologischen Veränderungen auf makrozirkulatorischer Ebene zu erreichen, weil sich diese makrozirkulatorischen Parameter unter klinischen Bedingungen relativ einfach messen lassen, während die zelluläre O_2 -Versorgung und ihre unmittelbaren Determinanten im klinischen Alltag nicht meßbar sind [69]. So stellt das hämodynamische Monitoring mit Messung von mittlerem arteriellen Blutdruck, dem zentralen Venendruck und den Parametern, wie sie mit einem Pulmonalarterienkatheter zu erhalten sind, meist eine wichtige Säule zur Steuerung der Therapie dar. Wichtigstes Therapieziel ist es, trotz der vorher genannten Einschränkungen, nach wie vor, die globale O_2 -Versorgung zu steigern. Hierbei gibt es nun verschiedene Möglichkeiten, die sich zum einen auf die Aufrechterhaltung des arteriellen O_2 -Gehalts mittels suffizienter Beatmung und einer Konstanz des Hb bei 7,5 mmol/l bzw. eines Hämatokrit bei 35 % konzentrieren und zum anderen auf eine Steigerung des Herzzeitvolumens.

Dabei kann über ein gesteigertes intravasales Volumen versucht werden, den Blutfluß zu steigern. Allerdings wirken diesem Versuch die bei Sepsis gesteigerte Membranpermeabilität mit transmembranösen Plasmaproteinverlusten entgegen, so daß durch Volumenzufuhr auch das interstitielle Volumen stark erhöht und somit eine Ödembildung begünstigt wird. Die Wahl zwischen kolloidaler oder isotoner Lösung wird dabei weiterhin kontrovers diskutiert. Weitere Ansatzpunkte zur Steigerung des Herzzeitvolumens sind der Einsatz von positiv inotropen Substanzen wie Dobutamin, Adrenalin oder Noradrenalin, wobei wegen verminderter Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf Katecholamine bei Sepsis oft höhere Dosierungen notwendig sind. Als Alternative zu diesen klassischen inotropen Substanzen werden in neuerer Zeit beispielsweise Versuche mit Phosphodiesterasehemmstoffen wie Amrinon, Milrinon oder Enoximon unternommen, welche neben der positiv inotropen Wirkung auch vasodilatierende Wirkung besitzen. Hierbei ist der vasodilatierende Effekt eher nicht erwünscht, kann aber z.B. bei einer therapierefraktären hypodynamen Phase eines septischen Schockes mit stark eingeschränkter Herzfunktion und einem eher hohen systemischen Gefäßwiderstand hilfreich sein. Die Vasodilatation kann aber bei anderen Sepsisphasen auch durch eine ebenfalls verabreichte positiv-inotrope Substanz mit vasopressorischer Wirkung wie Adrenalin gemindert werden [69]. Als dritte Säule stehen vasopressorische Substanzen zur Verfügung, die den erniedrigten totalen peripheren Gefäßwiderstand im septischen Schock wieder anheben sollen. An erster Stelle ist hier sicher Noradrenalin als Substanz zu nennen, wogegen von Dopamin immer mehr Abstand genommen wird und für neuere Vasopressoren wie Angiotensin II noch zu wenig Erfahrungen vorliegen. Einige weitere Ansätze basieren auf neueren Kenntnissen bezüglich der Pathogenese der Sepsis, so daß beispielsweise Versuche mit Zytokinantagonisten oder Ibuprofen als Inhibitor der Cyclooxygenase unternommen worden sind, deren Effekt auf eine verminderte Mortalität aber noch unbewiesen bleibt [90, 8]. Weitere Ansätze stellen eine Unterdrückung der Leukozyten-Gefäßendothel-Interaktion und der Gebrauch vasoaktiver Substanzen dar. So wurde gerade in jüngster Zeit, wie schon unter Kap. 5.5 berichtet, der Einsatz von NO-Synthetase-Inhibitoren getestet, die zwar zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und des totalen peripheren Gefäßwiderstands zu führen scheinen, aber ebenfalls auch eine signifikante Reduktion des zerebralen Blutfluß [83] und einen unverhältnismäßig starken Anstieg des pulmonalen Widerstandes [4] bewirken. Dies

verhindert momentan den klinischen Einsatz, bei Entwicklung eines streng spezifischen NOS-Blockers könnte sich dies aber ändern. Ein ganz zentrales Problem bei all diesen Therapieansätzen stellt die Unterscheidung zwischen globalen und regionalen Ischämien dar. So kann es durchaus zu lokalen Ischämien kommen, auch wenn der globale Blutfluß intakt ist [46, 82]. Die Laktatazidose als Indikator von Gewebeischämien kann also von globalen oder regionalen Ischämien stammen. Eine reine Normalisierung des Blut-pH durch beispielsweise Bicarbonat ist wenig erfolgversprechend, wenn der zugrunde liegende lokale anaerobe Prozess weiter fortbesteht [82]. Da eine regionale Ischämie meist aus gestörter lokaler Autoregulation oder zellulärer Dysfunktionen bei sonst ausreichendem Blutfluß resultiert, ist es unwahrscheinlich, daß alleine durch eine Steigerung der globalen O₂-Versorgung durch beispielsweise Volumenzufuhr, Bluttransfusionen oder Vasopressoren die lokale Ischämie behoben werden kann. So konnten Hayes et al. und Gatinone et al. keine Vorteil einer Therapie mit diesen Mitteln zur Bekämpfung einer Laktat-Azidose bei Sepsispatienten zeigen [31, 27]. Auch der Mukosa-pH des Magens als Indikator für suffiziente Durchblutung des Gastrointestinaltraktes und somit als Anzeige für ausreichende lokale O₂-Versorgung scheint eher von fraglichem Wert zu sein [44], jedoch ist das Hepatikus-Splanchnikus-Gebiet in dieser Beziehung noch das am besten untersuchte Organsystem. So konnte beispielsweise gezeigt werden, daß es unter Steigerung des Herzzeitvolumens mit Dobutamin oder Dopamin zu keiner Verbesserung der Durchblutung in diesen Gebiet kam [41], Dopexamin dagegen, eine neue Substanz mit β_2 -mimetischer und dopaminergischer Wirkung, konnte neben dem Herzzeitvolumen auch die Durchblutung im Hepatikus-Splanchnikus-Gebiet steigern [69]. Unter Noradrenalin und Adrenalin kam es bei Patienten im septischen Schock zu einer Differenzzunahme zwischen gemischtvenöser und hepatovenöser O₂-Sättigung, was als relative Perfusionsverschlechterung im Hepatikus-Splanchnikusgebiet gewertet werden kann [49]. Die länger favorisierte Verwendung einer Low-dose Dopamin-Therapie eventuell in Kombination mit Noradrenalin zeigt zwar eine Abnahme der Differenz zwischen gemischtvenöser und hepatovenöser O₂-Sättigung [49], es gibt aber Hinweise, daß dies lediglich auf Umverteilungsphänomenen im Bereich der Darmwand mit Verschlechterung der Mukosadurchblutung und damit schlechterer lokaler Oxygenierung beruht [28]. Letztendlich scheinen also Einflussmöglichkeiten auf regionale O₂-Versorgung und O₂-Verbrauch zu bestehen, die Erkenntnisse sind aber gering und neuere Therapie-

ansätze wie die Verwendung von Antikörpern gegen plättchenaktivierende Faktoren, Prostazyklin oder O₂-Radikalfänger sind größtenteils noch in der Erprobungsphase. Zusammenfassend kann man feststellen, daß eine Sepsistherapie, die sich an globalen Meßwerten orientiert, wahrscheinlich nicht immer adäquat zur Verbesserung regionaler Ischämien einzelner Organe beiträgt. Eine große Aufgabe besteht noch darin, weitere organspezifische Parameter für Mikrozirkulationsstörungen zu etablieren und ebenso spezifische Therapien einzuführen. Bolton et al. sahen beispielsweise in einem Monitoring des EEG die Möglichkeit eines zerebralen Monitorings, da sie deutliche spezifische Veränderungen des EEG wie triphasische Wellenkomplexe oder intermittierende Niedervoltagen bei Sepsis beobachten konnten [11]. Auch könnte eine verminderte CO₂-Reaktivität der zerebralen Gefäße, wie sie in unserer Studie mit der transkraniellen Dopplersonographie und der Nahinfrarotspektroskopie bei Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock gemessen worden ist, frühzeitig Zirkulationsstörungen im Gehirn bei sonst normalen globalen Parametern anzeigen und frühzeitig zu einer Intensivierung der Sepsistherapie auf zirkulatorischer Ebene unter Zuhilfenahme von Volumensubstitution, Katecholaminen und Bluttransfusionen führen. Diese CO₂-Reaktivität kann bei Verschlechterung einerseits als Warnzeichen für eine Mangelversorgung des Gehirnes stehen oder auch für anderer Organe im Körper. In welchem Stadium der Sepsis diese Beeinträchtigung der zerebralen CO₂-Reaktivität auftritt, ist noch nicht untersucht worden. Auch in Tiermodellen wurde bei Sepsis eine verminderte CO₂-Reaktivität festgestellt [20, 57], aber die Zuordnung der Meßzeitpunktes zu einer bestimmten Sepsisphase und die Vergleichbarkeit mit den Bedingungen beim menschlichen Organismus ist schwierig. In diese Richtung sind sicher noch weitere Untersuchungen mit engmaschigen CO₂-Reaktivität -Messung während einer Sepsis bei einer größeren Anzahl von Patienten notwendig, um in etwa die zeitliche Einordnung der sich verschlechternden CO₂-Reaktivität in die Stadien der Sepsis einzuordnen. Dies wäre auch wichtig, um den Verdacht, daß die eingeschränkte CO₂-Reaktivität ein pathogenetischer Faktor der septischen Enzephalopathie ist, weiter zu erhärten. Da die septische Enzephalopathie übereinstimmend als eines der ersten Symptome der Sepsis betrachtet wird, müßte die Verminderung der CO₂-Reaktivität auch frühzeitig auftreten. Bis jetzt gibt es nur wenige Studien, die bei Beschäftigung mit der septischen Enzephalopathie auch die CO₂-Reaktivität untersuchen. Bei unserer Studie war es uns

bei den beatmeten und sedierten Patienten in schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht möglich, das Vorhandensein einer septischen Enzephalopathie zu prüfen und einen sicheren Zusammenhang zwischen beeinträchtigter zerebraler CO_2 -Reaktivität und septischer Enzephalopathie herzustellen. Die Bedeutung der septischen Enzephalopathie liegt vor allem in ihrer Korrelation mit der erhöhten Mortalität bei Sepsis [88, 75, 19, 85] und ihrer Eigenschaft als Frühsymptom der Sepsis. Dabei besteht ein breiter Konsens darüber, daß eine frühe Diagnose der septischen Enzephalopathie und damit der Sepsis extrem wichtig wäre, um eine frühzeitige Therapie einzuleiten, was die Mortalität deutlich senken würde [74, 70, 19, 43, 89]. Eventuell könnte die wiederholte Messung der zerebralen CO_2 -Reaktivität bei Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer Sepsis, wie dies beispielsweise bei Immundefiziten der Fall ist, dazu einen wertvollen Beitrag leisten. Über eine spezielle Therapie der SE neben der allgemeinen Therapie bei Sepsis gibt es bis jetzt nur vereinzelte Hinweise. So sieht Hasselgren eventuell einen wertvollen Beitrag bei der Infusion von verzweigt-kettigen Aminosäuren [30]; Jackson et al. betonen die Wichtigkeit, liquorgängige Antibiotika auszuwählen [34], was allerdings nur bei Vorliegen einer embolischen Herdenzephalitis sinnvoll erscheint; Straver und Bowton weisen darauf hin, daß große Sorgfalt auf einen stabilen $pa\text{CO}_2$ verwendet werden sollte, da bei einem Absinken des $pa\text{CO}_2$ eventuell ein weiteres Absinken des bei Sepsis sowieso schon beeinträchtigten zerebralen Blutfluß zu befürchten ist [76, 15]; Wijdicks et al. sahen als wichtigstes Therapieziel eine strenge Kontrolle des mittleren arteriellen Blutdruck, da dieser am stärksten mit dem Auftreten der septischen Enzephalopathie korrelierte [85] und Bowton rät zu Steigerung des Herzindex und der O_2 -Versorgung auf supranormale Werte [15]. Von Berré et al. konnte in letzter Zeit eine Steigerung des zerebralen Blutfluß durch Dobutamin erzielt werden, jedoch ohne Steigerung des zerebralen O_2 -Verbrauchs [9]. Auch die neuen Erkenntnisse über die Inhibition der induzierbaren NOS [4] können eventuell zur Therapie der septischen Enzephalopathie genutzt werden.

5.8 Meßmethodik

Die bei uns verwendete Technik der Nahinfrarotspektroskopie ist noch relativ neu und wurde bis vor ein paar Jahren vor allem bei Neugeborenen zur Quantifizierung von

Sauerstoffmangel unter verschiedenen Umständen eingesetzt [87, 23]. Die Begründung für diese Begrenzung der Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie auf Neugeborene lag darin, daß in diesem Alter der Schädel noch klein ist und im Transmissionsverfahren untersucht werden kann. Dabei wird der Laserstrahl zur einen temporalen Seite hineingeschickt und an der gegenüberliegenden temporalen Seite nach Austritt aus dem Gewebe gemessen. So können die Laserstrahlen tiefere Schichten des Gehirns erreichen als beim Erwachsenen, denn hier wird nur das reflektierte und im spitzen Winkel wieder austretende Signal gemessen. Aber auch bei Erwachsenen findet diese Technik trotz bestehender Zweifel [65] jetzt zunehmend Verwendung, so z.B. zur Quantifizierung und Stadieneinteilung der CO_2 -Reaktivität bei Karotisstenosen [71] oder bei zerebraler Mikroangiopathie [78]. Zur Validierung dieser Meßmethodik wurde in verschiedenen Studien der Vergleich der Nahinfrarotspektroskopie mit anderen Verfahren unternommen. So verglichen Villringer et al. 1997 die Messung des zerebralen Blutfluß anhand der Positronen-Emissions-Tomographie mit der Oxygenierungsmessung durch die Nahinfrarotspektroskopie in Ruhe und bei kognitiven Anforderungen wie Rechenaufgaben. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Variablen dieser beiden Untersuchungsmethoden und die beste Korrelation bei einer angenommenen Eindringtiefe des Laserlichts von ca. 1 cm. In einer anderen Studie wurde die Oxygenierungsmessung mittels Nahinfrarotspektroskopie mit der Messung des zerebralen Blutfluß durch Messung der jugulär-venösen Sauerstoffsättigung bei $pa\text{CO}_2$ -Änderungen verglichen. Es zeigten sich sehr ähnliche Anstiegskurven bei der jugulär-venösen Sauerstoffsättigung und bei dem HbO_2 bzw. Abstiegskurven des Hb unter CO_2 -Anstieg [77]. Die Reaktion in der Nahinfrarotspektroskopie trat allerdings erst 1 min später auf. Diese Beobachtung deckt sich mit unseren Messungen, wo ebenfalls die Nahinfrarotspektroskopie-Parameter eine verzögerte Reaktion nach ca. 30 Sekunden im Vergleich zu den Doppler-Kurven aufwiesen. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, daß durch die Nahinfrarotspektroskopie nicht nur arterielles, sondern vorwiegend venöses Blut im erfaßten Gewebavolumen gemessen wird, während die Dopplersonographie nur den arteriellen Blutfluß quantifiziert. Die von uns beschriebene signifikante Korrelation zwischen den gemessenen CO_2 -Reaktivitäten bei transkranieller Dopplersonographie und bei Nahinfrarotspektroskopie konnte in einer Studie von Smielewski an 100 Patienten mit A.carotis interna-Stenose bestätigt werden, der Kor-

relationskoeffizienten von ähnlicher Größenordnung wie in unserer Studie beobachtete [71]. Interessanterweise konnte diese Korrelation erhöht werden durch die Korrektur der Nahinfrarotspektroskopie-Signale mittels Einberechnung der Hautdurchblutung. Dabei wurde während der baseline-Messung die Arteria temporalis superficialis auf der ipsilateralen Seite für wenige Sekunden komprimiert, was zu einer Reduktion des Nahinfrarotspektroskopie-Signals führte und somit Rückschlüsse auf den Anteil der Hautdurchblutung am Nahinfrarotspektroskopie-Signal zuließ. Hierbei handelt es sich um einen Hauptkritikpunkt an der Nahinfrarotspektroskopie, da hiermit ja ein Volumen nicht nur in einer bestimmten Tiefe gemessen wird und somit der Anteil der Hautdurchblutung nicht klar abgrenzbar ist. Es gibt aber überzeugende Hinweise darauf, daß der Anteil des zerebralen Gewebes am Nahinfrarotspektroskopie-Signal zumindest um einiges größer ist als der Anteil der Haut. So zeigte sich zum Beispiel in einer Studie an Patienten, die einer Karotisendarterioektomie unterzogen wurden, daß ein intraoperatives Abklemmen der A.carotis interna zu einem weitaus größeren Abfall des Nahinfrarotspektroskopie-Signals führte als das Abklemmen der A.carotis externa [38]. Auch ist man der Ansicht, daß eine Vergrößerung der Optodendistanz zu einer relativen Abnahme des Einflusses der Hautdurchblutung am gemessenen Volumen führt, so daß ein Abstand von ca. 5 cm eingehalten werden sollte [72]. Eine weitere Möglichkeit zur Quantifizierung der Hautdurchblutung wäre neben der Kompressionsmethode der Einsatz eines Hautlasers, der mit einer geringen Eindringtiefe von 1 bis 2 mm nur das HbO_2 und Hb der oberflächlichen Hautschicht mißt. Allerdings besteht hierbei wieder das Problem, daß nur relative Änderungen erfaßt werden, also ein absoluter Wert, der vom Nahinfrarotspektroskopie-Signal abgezogen werden könnte, nicht zuverlässig erhoben werden kann. Der in etwa geschätzte Einfluß der Hautdurchblutung an dem Nahinfrarotspektroskopie-Signal liegt nach den Untersuchungen mit der Kompressionsmethode und dem Haut-Laser an den 100 Patienten mit Karotisstenose bei 15,8 % [71]. Zur Zeit werden im wesentlichen zwei Wege beschritten, um auch in der Nahinfrarotspektroskopie eine Tiefenauflösung zu erreichen. Zum einen werden mehrere Optoden in verschiedenen Abständen zu einer Emitteroptode unter der Vorstellung verwendet, daß die tiefer eindringenden Photonen auch in einer größeren Distanz wieder aus dem Gewebe austreten, die weiter entfernten Absorberoptoden also tiefere Gewebsschichten repräsentieren (Multi-Distance-Model). Zum anderen wird versucht,

die in einer Absorberoptode ankommenden Photonen zeitaufgelöst wahrzunehmen, was einen Emitterlaser mit Pulsen im Picosekundenbereich erfordert. Diesem Modell liegt die Vorstellung zugrunde, daß die tiefer eindringenden Photonen später wieder austreten und die tieferen Gewebsschichten repräsentieren (time-domain-Model). Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist der gewebespezifische Faktor (*DPF*, s. Kap. 3.2.1b)), welcher für zerebrale Messungen an Erwachsenen durch die time-of-flight-Methode mit ca. 5.93 im Durchschnitt errechnet wurde [38]. Wünschenswert wäre aber natürlich eine geräteeigene Messung des gewebespezifischen Faktors bei jedem neuen Patienten, um so exaktere Werte berechnen zu können. Solche Entwicklungen sind in Erprobung, aber zur Zeit noch nicht verfügbar. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Faktor ist der arterielle Blutdruck. Wie auch in unserer Studie zeigte sich bei Terborg et al. [78] und bei Smielewski et al. [71], daß die Blutdruckanstiege während der CO_2 -Reaktivität -Messung signifikant mit $CR\text{-}HbO_2$, $CR\text{-}Hb$ und $CR\text{-}Hb_{diff}$ korrelierten, nicht aber mit der *NCR*. Zum einen zeigt dies, daß der Blutdruck einen Anteil an der CO_2 -Reaktivität hat, zum anderen kann er aber nicht allzu groß sein, da ja nur die eine Meßmethode damit korreliert, die andere aber unabhängig davon gleiche Ergebnisse liefert. Ein einfaches Herausrechnen dieser Einflußgröße aber, wie z.B. durch Division der $CR\text{-}HbO_2$ durch den Blutdruckanstieg ist nicht zulässig, da es beim CO_2 -Test zum einen zu einer Vaskokonstriktion der kleinen Widerstandsgefäße wegen dem Ansteigen des Blutdrucks im Sinne der Autoregulation zu kommen scheint, andererseits aber auch eine Vasodilatation an denselben Gefäßen durch den Anstieg des $pa\text{CO}_2$ ausgelöst wird, diese beiden Effekte aber im gemeinsamen Ergebnis nicht zu trennen sind. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Korrelationsverhalten des mittlerer arterieller Blutdruck zu CR-Nahinfrarotspektroskopie und zu *NCR* könnte auch darin liegen, daß die Hautdurchblutung passiv dem Blutdruckanstieg folgt, da hier ja keine Autoregulation wirkt, und somit nur bei der Nahinfrarotspektroskopie zu einer schwachen Korrelation führt, während die *NCR* davon unbeeinflusst bleibt. Trotz aller Diskussionspunkte um die Technik der Nahinfrarotspektroskopie bleibt aber doch festzuhalten, daß die Ergebnisse der Messungen mit dieser Methode signifikant mit anderen schon längeren etablierten Meßmethoden korrelieren und sie gegenüber der transkraniellen Dopplersonographie den Vorteil haben, unabhängig von einem temporalen Knochenfenster, welches bei der transkraniellen Dopplersonographie oft limitierend ist, vergleichbare Aussagen

über die hämodynamischen Verhältnisse im menschlichen Gehirn machen zu können. Auch kann hier der Einfluß extra-intrakranieller Anastomosen gemessen werden, was bei transkraniale Dopplersonographie ganz entgeht. Mit der Nahinfrarotspektroskopie liegt eine vielversprechende Meßmethode vor, die durch weitere Entwicklungen wie genauer Berechnung des gewebespezifischen Faktors oder bessere Tiefenauflösung sicher in absehbarer Zeit noch aussagekräftigere Ergebnisse liefern wird.

5.9 Ausblick

In dieser Arbeit konnte eine signifikante Beeinträchtigung der mittels transkranieller Dopplersonographie und Nahinfrarotspektroskopie gemessenen CO₂-Reaktivität unter septischen Bedingungen belegt werden. Damit könnte eine Möglichkeit zur frühen Erkennung der Sepsis geschaffen und somit ein früherer Therapiebeginn ermöglicht werden, was entscheidend zur Prognoseverbesserung dieses schweren Krankheitsbildes beitragen würde. Hierzu wären allerdings noch weiterführende Untersuchungen nötig, um den einzelnen Stadien des septischen Verlaufes die jeweilige Änderung der CO₂-Reaktivität zuordnen zu können. Außerdem könnte versucht werden, die CO₂-Reaktivität als Parameter für die lokale zerebrale Durchblutungssituation zu verwenden, da die globalen Kreislaufparameter wie mittlerer arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck oder totaler peripherer Gefäßwiderstand nicht ohne weiteres auf die Mikrozirkulationsverhältnisse der Organe inklusive des zerebralen Kreislaufes zu übertragen sind und somit organspezifische wie die zerebralen Ischämien unter Umständen erst zu spät bemerkt werden. Das Erkennen einer solchen lokalen Unterversorgung könnte ebenfalls zu einer früheren Therapieintensivierung führen.

Die Meßmethodik der Nahinfrarotspektroskopie ist bereits mit anderen etablierten Meßmethoden korreliert worden und zeigt durchaus vergleichbare Ergebnisse, jedoch kann man von den momentan laufenden Entwicklungen auf dem Gebiet der Nahinfrarotspektroskopie sicher noch Verbesserungen der Tiefenauflösung sowie eine Ermöglichung des Messens von Absolutwerten erwarten.

Zur routinemäßigen Reihenmessung mit der in dieser Arbeit vorgestellten Meßweise der CO₂-Reaktivität mittels transkranieller Dopplersonographie, Nahinfrarotspektroskopie, Kapnograph und Blutdruckmeßgerät sind noch Weiterentwicklungen auf dem

Gebiet des Gerätedesigns und der Meßanordnung erforderlich, um insgesamt mit einem oder zwei kleinen, gut transportablen und weitestgehend automatisierten komfortablen Geräten den beengten räumlichen Verhältnissen auf einer Intensivstation gerecht zu werden. Damit soll jedoch nicht eine Beschränkung dieses Meßverfahrens auf Intensivstationen ausgedrückt werden, sondern wir möchten viel eher weitere Forschungsgruppen ermutigen, diesen interessanten Zusammenhang zwischen CO_2 -Reaktivität und Sepsis in allen und somit auch leichten Stadien der Sepsis zu untersuchen und dabei gerade bei Verdacht auf beginnende Sepsis auf Normalstationen die CO_2 -Reaktivität zu bestimmen. Es könnten auf diese Weise Daten zusammengetragen werden, welche die CO_2 -Reaktivitäts-Bestimmung nach der von uns vorgestellten Methode zu einem wertvollen Instrument zur Verlaufsbeobachtung bei Sepsis macht.

Literaturverzeichnis

- [1] Maurice S. Albin. *Textbook of Neuroanaesthesia*. Mc Graw-Hill, New York, 1997.
- [2] C.J. Aldrich, J.S. Wyatt, J.A.D. Spencer, E.O.R. Reynolds, and D.T. Delpy. The effect of maternal oxygen administration on human fetal cerebral oxygenation measured during labour by near infrared spectroscopy. *Br. J. Obst. & Gynaecol.*, 101:509 – 513, 1994.
- [3] L.M. Arregui, D.G. Moyes, J. Lipman, and P. Fatti. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med*, 19(9):1165–1171, 1991.
- [4] J.A.M. Avontuur, M. Biewenga, S.L.C.E. Buijk, K.J.K. Kanhai, and H.A. Bruining. Pulmonary hypertension and reduced cardiac output during inhibition of nitric oxide synthesis in human septic shock. *Shock*, 9(6):451–454, 1998.
- [5] J.A.M. Avontuur, H.A. Bruining, and C. Ince. Nitric oxide causes dysfunction of coronary autoregulation in endotoxemic rats. *Cardiovascular Research*, 35:368–376, 1997.
- [6] E. Bartels. *Farbduplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße*. Schattauer-Verlag, 1999.
- [7] H. Benzer, H. Burchardi, R. Larsen, and P.M. Suter. *Intensivmedizin*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993.
- [8] G.R. Bernard, A.P. Wheeler, and J.A. Russel. Effect of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 336, pages 912–918, 1997.
- [9] J. Berre, D. De Backer, J.J. Moraine, C. Melot, R.J. Kahn, and J.L. Vincent. Dobutamine increases cerebral blood flow velocity and jugular bulb hemoglobin saturation in septic patients. *Critical Care*, 25(3):392–398, 1997.

-
- [10] R.A. De Blasi, M. Ferrari, A. Natali, G. Conti, A. Mega, and A. Gasparetto. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near infrared spectroscopy. *J. Applied Physiol.*, 76(3):1388 – 1393, 1994.
- [11] C.F. Bolton. Critical illness polyneuropathy. *Clin Invest Med*, 3:12–14, 1992.
- [12] C.F. Bolton, G.B. Young, and D.W. Zochodne. The neurological complications of sepsis. *Annals of Neurology*, 33(1):94–100, 1993.
- [13] M. Booke, F. Hinder, R. McGuire, L.D. Traber, and D. Traber. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase: effects on hemodynamics and regional blood flow in healthy and septic sheep. *Crit Care Med.*, 27(1):162–167, 1999.
- [14] M. Booke, F. Hinder, R. McGuire, L.D. Traber, and D.L. Traber. Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med.*, 24(5):835–844, 1996.
- [15] D.L. Bowton, N.H. Bertels, D.S. Prough, and D.A. Stump. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med*, 17(5):399–403, 1989.
- [16] J.E. Brazy, D.V. Lewis, M.H. Mitnick, and F.F. Jöbsis. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*, 75:217 – 225, 1985.
- [17] T.V. Campkin and J.M. Turner. The cerebral circulation. *Neurosurgical Anaesthesia and Intensive Care*, pages 3–16, 1980.
- [18] L.G. D’Alecy, C.J. Rose, and S.A. Sellers. Sympathetic modulation of hypercapnic cerebral vasodilation in dogs. *Circulation Research*, 45:771–785, 1979.
- [19] L.A. Eidelman, D. Putterman, and C.L. Sprung. The spectrum of septic encephalopathy. *JAMA*, 275(6):470–473, 1996.
- [20] J.B. Ekstroem, E. Haggendal, and L.E Larsson. Cerebral blood flow and oxygen uptake in endotoxic shock. an experimental study in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 26(3):163–170, 1982.
- [21] C.E. Elwell. *A practical users Guide to Near Infrared Spectroscopy*. 1995.

-
- [22] C.E. Elwell, M. Cope, A.D. Edwards, J.S. Wyatt, D.T. Delpy, and E.O.R. Reynolds. Quantification of adult cerebral haemodynamics by near infrared spectroscopy. *J. Applied Physiol.*, 77:2753 – 2760, 1994.
- [23] F. Faris and Wickramasinghe Y. et al Thorniley, M. Noninvasive in-vivo near-infrared optical measurement of the penetration depth in the neonatal head. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 12:353–358, 1991.
- [24] M. Ferrari, C. De Marchis, I. Giannini, A. Nicola, R. Agostino, S. Nodari, and G. Bucci. Cerebral blood volume and heamoglobin oxygen saturation monitoring in neonatal brain by near infrared spectroscopy. *Adv. Exp. Med. & Biol.*, 200:203 – 212, 1986.
- [25] J.E. Fischer and R.J. Baldessarini. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, 2:75–80, 1971.
- [26] H.R. Freund, M. Muggia-Sullam, R. LaFrance, J. Holroyde, and J.E. Fischer. Regional brain amino acid and neurotransmitter derangements during abdominal sepsis and septic encephalopathy in the rat. *Arch Surg*, 121:209–216, 1986.
- [27] L. Gattinoni, L. Brazzi, and P. Pelosi. A trial of goal orientated hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 333:1025–1032, 1995.
- [28] G.D. Giraud and K. MacCannell. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilatation. *J Pharmacol Exp Ther*, 230:214–220, 1984.
- [29] Glauser, Zanetti, Baumgartner, and Cohen. Septic shock: pathogenesis. *THE LANCET*, 338:732–739, Sept 1991.
- [30] P.O. Hasselgren and J.E. Fischer. Septic encephalopathy. *Intensive Care Med*, 12:13–16, 1986.
- [31] M.A. Hayes, A.C. Timmins, E.H.S. Yau, M. Palazzo, C.J. Hinds, and D. Watson. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*, 330:1717–1722, 1994.

-
- [32] P. Hedera, P. Traubner, and J. Bujdakova. Short-term prognosis of stroke due to occlusion of internal carotid artery based on transcranial doppler ultrasonography. *Stroke*, 23:1069–1072, 1992.
- [33] Gerd Herold. *Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln, 1997.
- [34] A.C. Jackson, J.J. Gilbert, and G.B. Young. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci*, 12.
- [35] F.F. Jöbsis. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198:1264 – 1267, 1977.
- [36] S.C. Jones, C.R. Radinsky, A.J. Furlan, D. Chyatte, and A.D Perez-Trepichio. Cortical nos inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-atrial pressure autoregulation. *Am.J.Physiol.*, 276:1253–1262, 1999.
- [37] K.A. Kirkeboen and O.A. Strand. The role of nitric oxide in sepsis - an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(3):275–288, 1999.
- [38] P.J. Kirkpatrick, P. Smielewski, P.C. Whitfield, M. Czosnyka, D. Menon, and J.D. Pickard. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J. Neurosurg.*, 82:756 – 763, 1995.
- [39] J. Klingelhöfer and D. Sander. Doppler co₂ test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages. *Stroke*, 23:962–966, 1992.
- [40] W.A. Knaus, J.E.Zimmermann, D.P. Wagner, E.A. Draper, and D. Lawrence. Apache - acute physiology and chronic health evaluation : a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9, (8):591–597, 1981.
- [41] C.V. Leier. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 62:86e–93e, 1988.
- [42] T. Maekawa, Y. Fuji, D. Sadamitsu, K. Yokota, Y. Sejima, T. Ishikawa, Y. Miyachi, and H. Takeshita. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med*, 9:139–143, 1991.

-
- [43] J. Maher and G.B. Young. Septic encephalopathy. *Journal of Intensive Care Medicine*, 8(4):177–187, 1993.
- [44] P.E. Marik and M. Mohedin. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*, 272:1354–57, 1994.
- [45] J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou, G.R. Bernard, C.L. Sprung, and W.J. Sibbald. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 23(10):1638–1652, 1995.
- [46] A. Marston, G.B. Bulkley, R.G. Fiddian-Green, and U.H. Haglund. *Clinical care in the ICU: hemodynamic considerations in the management of the critically ill. In: Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. The C.V. Mosby Company, St.Louis, Washington, Toronto, 1989.
- [47] B.F. Matta and P.J. Stow. Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br J Anaesth*, 76(6):790–794.
- [48] R.W. McPhearson, J.R. Kirsch, R.F. Ghaly, and R.J. Traystmann. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the cerebral vascular response to hypercapnia in primates. *Stroke*, 26:682–687, 1995.
- [49] A. Meier-Hellmann, L. Hannemann, M. Specht, W. Schaffartzik, C. Spiis, and K. Reinhart. The relationship between mixed venous and hepatic venous O_2 saturation in patients with septic shock. *Adv Exp Med Biol*, 1995.
- [50] L. Mela. Direct and indirect effects of endotoxin on mitochondrial function. *Prog Clin Biol Res*, 62:16–21, 1981.
- [51] B.A. Mizock, H.C. Sabelli, A. Dubin, J.I. Javadi, A. Poulos, and E.C. Rackow. Septic encephalopathy - evidence for altered phenylalanin metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Inter Med*, 150:443–449, 1990.
- [52] G.d Moulin, D. Paterson, J. Hedley-Whyte, and S. Broitman. E.coli peritonitis and bacteremia cause increased blood-brain barrier permeability. *Brain Research*, 340:261–268, 1985.

-
- [53] Marco Mumenthaler and Heinrich Mattle. *Neurologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 10. Aufl. edition, 1997.
- [54] Members of the American Colleg of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine ConsensusConferenceCommittee. Defination for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, 20(6):864–874, 1992.
- [55] H. Okamoto, O. Ito, R.J. Roman, and A.G. Hudetz. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in endotoxin-induced cebral hyperemia. *Stroke*, 29:1209–1218, 1998.
- [56] M.C. Papadopoulos, F.J. Lamb, R.F. Moss, D.C. Davies, D. Tighe, and E.D. Sennett. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Cli.Sci.Colch.*, 96(5):461–466, 1999.
- [57] J.E. Parker and T.E Emerson. Cerebral hemodynamics, vascular reactivity, and metabolism during canine endotoxin shock. *Circ Shock*, 4:41–53, 1977.
- [58] O.B. Paulson, S. Strandgaard, and L. Edvinsson. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 2:161–192, 1990.
- [59] W.W. Pendlebury, D.P. Perl, and D.G. Munoz. Multiple microabscesses in the central nervous system: a clinicopathologic study. *Journal of Neuropathol Exp Neurol*, 48:290–300, 1989.
- [60] Pfreundschuh and Schölmerich. *Pathophysiologie, Pathobiochemie*. Urban & Fischer-Verlag, München-Jena, 2000.
- [61] C.A. Piantadosi, T.M. Hemstreet, and F.F. Jöbsis-Vandervliet. Near-infrared spectrophotometric monitoring of oxygen distribution to intact brain and skeletal muscle tissues. *Crit. Care Med.*, 14(8):698 – 706, 1986.
- [62] G. Pilz and K. Werdan. Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis ans septic shock. *Infection*, 18(5):253–262, 1990.

-
- [63] Poeck and Hacke. *Neurologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 10. aufl. edition, 1998.
- [64] V. Pollard, D.S. Prough, D.J. Deyo, B. Conroy, T. Uchida, A. Daye, L.D. Traber, and D.L. Traber. Cerebral blood flow during experimental endotoxemia in volunteers. *Crit Care Med*, 25(10):1700–1706, 1997.
- [65] D.S. Prough, P.E. Scuderi, and S. et al Motsinger. Initial evaluation of a new prototype of a noninvasive brain oxygen monitor. *Crit Care Med*, 20:110, 1992.
- [66] F. Rudinsky, Brian, M. Lozon, A. Bell, R. Hipps, and W.L. Meadow. Group b streptococcal sepsis impaired cerebral vascular reactivity to acute hypercarbia in piglets. *Pediatric Research*, 39(1):55–63, 1996.
- [67] A. Sari, S. Yamashita, S. Ohosita, H. Ogasahara, K. Yamada, A. Yonei, and K. Yokota. Cerebrovascular reactivity to CO_2 in patients with hepatic or septic encephalopathy. *Resuscitation*, 19:125–134, 1990.
- [68] W. Schalen, K. Messeter, and C.H. Nordstrom. Cerebral vasoreactivity and prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 35:113–122, 1991.
- [69] Hans-Peter Schuster. *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2. aufl. edition, 1995.
- [70] S. Schwarz, S. Schwab, C.W. Fabian, P. Schellinger, E. Orberk, and E. Hund. Sepsis: unklare bewußtseinstörung als initialsymptom. *Der Nervenarzt*, 68:292–297, 1997.
- [71] P. Smielewski, M. Czosnyka, J.D. Pickard, and P. Kirkpatrick. Clinical evaluation of near-infrared spectroscopy for testing cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease. *Stroke*, 28:331–338, 1997.
- [72] P. Smielewski, P. Kirkpatrick, P. Minhas, J.D. Pickard, and M. Czosnyka. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 26(12):2285–2292, 1995.

-
- [73] C.L. Sprung, F.B. Cerra, H.R. Freund, R.M.H. Schein, F.N. Konstantinides, E.H. Marcial, and M. Pena. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Critical Care Med*, 19(6):753–757.
- [74] C.L. Sprung, L.A. Eidelman, and V. Kvetan. Encephalopathy and polyneuropathy in severe sepsis. *Critical Care Symposium 1997*, pages 303–312.
- [75] C.L. Sprung, P.N. Peduzzi, C.H. Shatney, R.M. Schein, M.F. Wilson, J.N. Sheagren, and L.B. Hinshaw. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrom. the veterans administration systemic sepsis cooperative study group. *Crit Care Med*, 18(8):801–806, 1990.
- [76] J.S. Straver, R.W.M. Keunen, C.J. Stam, L.J. Tavy, G.R. De Ruiter, S.J. Smith, and L.G. Thijs. Transcranial doppler asn systemic hemodynamic studies in septic shock. *Neurological Research*, 18:313–318, 1996.
- [77] A. Tataeishi, T. Maekawa, Y. Soejima, D. Sadamitsu, M. Yamamoto, M. Matsushita, and K. Nakashima. Qualitative comparioson of carbon dioxide-induced change in cerebral near-infrared spectroscopy versus jugular venous oxygen saturation in adults with acute brain disease. *Crit Care Med*, 23(10):1734–1738, 1995.
- [78] C. Terborg, F. Gora, C. Weiller, and J. Röther. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy. *Stroke*, (31):924–929, 2000.
- [79] J. Tuschmidt, D. Oblitas, and J.C. Fried. Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 19:664–671, 1991.
- [80] K. Tyml, J. Yu, and D.G. McCormack. Capillary and arteriolar responses to local vasodilatores are impaired in a rat model of sepsis. *J-Appl-Physiol.*, 84(3):837–844.
- [81] W.A.Knaus, D.P.Wagner, E.A.Draper, and J.E.Zimmermann. Apache ii: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10):818–829, 1985.
- [82] A.P. Wheeler and G.R. Bernard. Treating patients with sepsis. *Journal of Critical Illness*, 7(5):668–682, 1999.

-
- [83] R.P. White, C. Deane, P. Vallance, and H.S. Markus. Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke*, 29:467–472, 1998.
- [84] B. Widder. *Doppler- und Duplex- Sonographie der hirnversorgenden Arterien*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1991.
- [85] E.F. Wijdicks and M. Stevens. The role of hypotension in septic encephalopathy following surgical procedures. *Arch Neurol*, 49(6):653–656, 1992.
- [86] J.S. Wyatt, M. Cope, D.T. Delpy, A.D. Edwards, S.C. Wray, and E.O.R. Reynolds. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near-infrared spectroscopy. *Lancet*, ii:1063 – 1066, 1986.
- [87] J.S. Wyatt, M. Cope, D.T. Delpy, E. Richardson, C., A.E. Edwards, S. Wray, and E.O.R. Reynolds. Quantification of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J. Appl. Physiol.*, 68:1086–1091, 1990.
- [88] G.B. Young, C.F. Bolton, T.W. Austin, Y.M. Archibald, J. Gonder, and G.A. Wells. The encephalopathy associated with septic illness. 13(6):297–304, 1990.
- [89] G.Bryan Young and Charles F. Bolton. Septic encephalopathy: What significance in patients with sepsis ? *The Journal of critical illness*, 7(5), May 1992.
- [90] F. Zeni, B. Freeman, and C. Natanson. Anti inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med*, 25:1095–1100, 1997.

Lebenslauf

Name	Albrecht, Melanie
Geburtsdatum	27.8.1974
Geburtsort	Ravensburg
7/81 - 7/85	Grundschule, Salem (Baden-Württemberg)
8/85 - 6/94	Gymnasium, Überlingen (Baden-Württemberg)
24.6.1994	Abitur
1994 - 2001	Studium der Humanmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena
2.5.2001	3. Staatsexamen, Friedrich-Schiller-Universität Jena
seit 11/01	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum am Helios-Klinikum Erfurt

Jena, den 18.12.2002

Melanie Albrecht

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Christoph Terborg (Neurologie, Klinikum der FSU Jena), Fr Brantstädt (Inst. für med. Statistik und Informatik, FSU Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 18.12.2002

Melanie Albrecht

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen ganz herzlich danken, die diese Arbeit ermöglichten und ihr Gelingen unterstützten. Besonders danken möchte ich

- Herrn Prof. Dr. med. J. Röther, der es mir ermöglichte, an der Forschungsarbeit in der Neurologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena teilzunehmen,
- Herrn Prof. Dr. med. O.W. Witte, der die wissenschaftliche Leitung der Arbeit nach dem Wechseln von Herrn Prof. J. Röther and das Universitätsklinikum Hamburg weiter führte,
- Herrn Dr. Christoph Terborg für die Betreuung während meiner Arbeit und die vielen anregenden Diskussionen.

Darüber hinaus möchte ich danken

- Herrn Dr. med. Wolfram Schummer für die gute Zusammenarbeit zwischen der intensivmedizinischen und neurologischen Abteilung des Hauses,
- Frau Dr. Brantstädt, die mich in den Fragen der statistischen Auswertung kompetent beriet,
- Felix Gora und Daniel Steinbach, die mich in die Meßtechniken einführten,
- Matthias Rokosch für die Erstellung einer speziellen Software zur Aufbereitung der Rohdaten,
- dem Team der Neurologischen Intensivstation für die freundliche Arbeitsatmosphäre trotz beengten Räumlichkeiten,
- dem Thüringer Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur für die Förderung der Arbeit.

Schließlich danke ich besonders

- meiner Mutter, meinen Brüdern Benno und Julian, meinen Großeltern und meiner Familie für die Unterstützung während meinem Studium, für viele aufmunternde Worte und ein immerwährend offenes Ohr,
- meinem Verlobten Sebastian für die endlose Geduld und den Beistand in allen Lebenslagen.